



Središnja medicinska knjižnica

Hadžimuratović, Emina (2013) *Hipoksično oštećenje bubrega u donešene novorođenčadi kao pokazatelj njihova neurološkog ishoda* [*Hypoxic renal injury in term newborns as an indicator of neurological outcome*]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/2065>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Emina Hadžimuratović

**Hipoksično oštećenje bubrega u
donešene novorođenčadi kao
pokazatelj njihova neurološkog ishoda**

DISERTACIJA



Zagreb, 2013.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Emina Hadžimuratović

**Hipoksično oštećenje bubrega u
donešene novorođenčadi kao
pokazatelj njihova neurološkog ishoda**

DISERTACIJA

Zagreb, 2013.

Disertacija je izrađena na Pedijatrijskoj klinici Kliničkog Centra Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Snježana Škrablin Kučić

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Snježani Škrablin Kučić na povjerenju, podršci i razumijevanju te na stručnom usmjeravanju i savjetima.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Asimu Kurjaku čija je velikodušna pomoć bila presudna u jednoj fazi nastanka ove disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Milanu Stanojeviću na nesebičnosti u davanju znanja i odvojenom vremenu.

Zahvaljujem se svojoj porodici, posebno svojim roditeljima, na neiscrpoj, beskompromisnoj i nesebičnoj ljubavi i podršci.

Zahvaljujem se svom suprugu na beskrajnom strpljenju i hrabrenju te stručnim savjetima iz područja pedijatrijske nefrologije.

Zahvaljujem se uposlenicima Pedijatrijske klinike u Sarajevu i svima onima koji su na bilo koji način, kolegijalno ili prijateljski, pomogli izradu ove disertacije.

Mojim sinovima Harisu i Emiru

OZNAKE I KRATICE

| | |
|----------------|--|
| PA | perinatalna asfiksija, <i>eng. perinatal asphyxia</i> |
| ACOG | Američko udruženje obsteričara i ginekologa, <i>eng. American College of Obstetricians and Gynecologists</i> |
| AAP | Američka pedijatrijska akademija, <i>eng. American Pediatric Academy</i> |
| MOD | multiorgansko oštećenje, <i>eng. multi-organ damage</i> |
| HIE | hipoksično-ishemijska encefalopatija, <i>eng. hypoxic-ischemic encephalopathy</i> |
| AST | aspartat aminotransferaza, <i>eng. aspartat aminotransferase</i> |
| ALT | alanin aminotransferaza, <i>eng. alanin aminotransferase</i> |
| ATP | adenozin trifosfat, <i>eng. adenosine triphosphate</i> |
| ROS | reaktivne kisikove čestice, <i>eng. reactive oxygen species</i> |
| NMDA | <i>eng. N-methyl-D-aspartic acid</i> |
| AMPA/KA | <i>eng. alpha-amino acid-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid/kainic acid</i> |
| mGluR | <i>G-protein-linked metabotropic glutamate receptors</i> |
| DNA | deoksiribonukleinska kiselina, <i>eng. deoxyribonucleic acid</i> |
| Bcl-2 | <i>eng. B-cell lymphoma 2</i> |
| BAX | Bcl-2 asocirani X protein, <i>eng. Bcl-2-associated X protein</i> |
| BAD | Bcl-2 asocirani promotor smrti, <i>eng. Bcl-2-associated death promoter</i> |
| PVL | periventrikularna leukomalacija, <i>eng. periventricular leukomalacia</i> |
| MCA | srednja moždana arterija, <i>eng. middle cerebral artery</i> |
| EEG | elektroencefalografija, <i>eng. electroencephalography</i> |
| USG | ultrasonografija, <i>eng. ultrasonography</i> |
| CT | kompjuterizirana tomografija, <i>eng. computerised tomography</i> |
| MRI | magnetna rezonancija, <i>eng. magnetic resonance imaging</i> |
| GFR | glomerularna filtracija, <i>eng. glomerular filtration rate</i> |
| Cr-EDTA | <i>eng. chromium ethylenediaminetetraacetic acid</i> |

| | |
|--------------|---|
| B2M | beta-2-mikroglobulin |
| ENNAS | <i>eng. Einstein Neonatal Neurobehavioral Scale</i> |
| NNE | <i>eng. Neonatal Neurobehavioral Examination</i> |
| BNBAS | <i>eng. Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale</i> |
| ATNA | Neurološka procjena po Amiel Tison, <i>eng. Amiel Tison Neurological Assessment</i> |
| SŽS | središnji živčani sustav |
| NICU | neonatalna intenzivna njega, <i>eng. neonatal intensive care unit</i> |

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Definicija perinatalne asfiksije | 1 |
| 1.2. Multiorgansko oštećenje kod perinatalne asfiksije | 2 |
| 1.3. Hipoksično-ishemična encefalopatija | 5 |
| 1.3.1. Definicija, učestalost i prognoza | 5 |
| 1.3.2. Biokemijski i patofiziološki aspekti hipoksično-ishemijske encefalopatije | 6 |
| 1.3.3. Mehanizmi neuronske smrti nakon perinatalne asfiksije | 8 |
| 1.3.4. Neuropatološki oblici moždanog oštećenja kod perinatalne asfiksije..... | 9 |
| 1.3.5. Klinička slika hipoksično-ishemijske encefalopatije | 13 |
| 1.3.6. Slikovne tehnike u dijagnostici hipoksično-ishemijske encefalopatije | 16 |
| 1.4. Asfiktično oštećenje neonatalnog bubrega | 18 |
| 1.4.1. Anatomske i fiziološke osobitosti neonatalnog bubrega | 18 |
| 1.4.2. Procjena bubrežne funkcije kod novorođenčadi | 20 |
| 1.4.3. Oštećenje neonatalnih bubrega izazvano perinatalnom asfiksijom ... | 23 |
| 1.4.4. Ultrasonografske osobitosti novorođenačkih bubrega i nalaz kod hipoksičnog oštećanja bubrega | 24 |
| 1.5. Metode neurološke procjene novorođenčadi | 25 |
| 2. HIPOTEZA | 32 |
| 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 32 |
| 4. MATERIJALI I METODE | 32 |
| 4.1. Etička razmatranja | 32 |
| 4.2. Ispitanici i protokol studije | 33 |
| 4.2.1. Ispitanici | 33 |
| 4.2.2. Protokol studije..... | 34 |
| 4.2.3. Statističke metode | 36 |
| 5. REZULTATI..... | 37 |
| 5.1. Struktura ispitivanih skupina po spolu, gestacijskoj dobi, Apgar ocjeni u 5. minuti i težini HIE | 37 |

| | |
|---|----|
| 5.2. Vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj i neasfiktichnoj skupini novorođenčadi..... | 39 |
| 5.3. Korelacije između Apgar ocjene u 5. minuti i parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini..... | 41 |
| 5.4. Korelacije između težine HIE i parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini..... | 41 |
| 5.5. Rezultati ultrasonografije bubrega u trećem danu života | 42 |
| 5.6. Rezultati ultrasonografije mozga..... | 43 |
| 5.7. Korelacije između nalaza ultrasonografije bubrega/mozga i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života asfiktichnoj skupini..... | 43 |
| 5.8. Rezultati neurološkog praćenja ATNA testom tijekom prve godine života ... | 44 |
| 5.9. Korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini.... | 45 |
| 5.10. Korelacija između rezultata ATNA testa i Apgar ocjene u 5. minuti, težine HIE i ultrasonografije bubrega/mozga u asfiktichnoj skupini | 48 |
| 5.11. Vrijednosti parametara bubrežne funkcije i nalazi ultrasonografije bubrega u asfiktichnoj skupini u dobi od 6 mjeseci života | 50 |
| 6. RASPRAVA..... | 51 |
| 7. ZAKLJUČCI..... | 59 |
| 8. SAŽETAK..... | 60 |
| 9. SUMMARY | 62 |
| 10. POPIS TABLICA I SLIKA | 64 |
| 10.1. Popis tablica: | 64 |
| 10.1. Popis slika | 66 |
| 11. LITERATURA..... | 67 |
| 12. DODATAK..... | 81 |
| 13. ŽIVOTOPIS | 96 |

1. UVOD

1.1. Definicija perinatalne asfiksije

Perinatalna asfiksija (PA) je oštećenje fetusa ili novorođenčeta koje nastaje zbog nedostatka kisika (hipoksija) i/ili smanjene perfuzije kroz različite organe (ishemija) dostatne jačine i trajanja da izazove trajne funkcionalne i/ili biokemijske promjene (1).

Internacionalna incidencija PA je 2-6 na 1,000 terminskih poroda (2, 3), a u zemljama u razvoju je još i veća (4, 5, 6).

Povijesno, za dijagnozu i predviđanje prognoze kod PA korišteni su različiti klinički parametri, uključujući poremećaje u obrascu fetalnog srčanog ritma, protrahirani porod, mekonijanu plodovu vodu, nisku Apgar ocjenu u 1-oj minuti života, blagu do umjerenu acidemiju (arterijski pH < 7 ili bazni deficit > 12 mmol/l) (7).

Ako se ovako široko i neprecizno definira PA, epidemiološke studije pokazuju da čak 2% novorođenčadi bude „izloženo asfiksiji“, ali se većina oporavi bez neuroloških sekvela (8).

Stoga se javila potreba za preciznijim definiranjem kriterija za intenzitet asfiksije koji uvjetuje moždano oštećenje. Taj je problem je riješen konsenzusom Američkog udruženja obstetričara i ginekologa (eng. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) i Američke pedijatrijske akademije (eng. *American Academy of Pediatrics*, AAP) (9) na sljedeći način:

I Osnovni kriteriji (moraju biti ispunjena sva četiri):

1. tijekom poroda dokazana metabolička acidoza u arterijskoj krvi pupkovine ili u uzorcima krvi tijekom ranog neonatalnog razdoblja (pH < 7,00 i bazni deficit > 12 mmol/l),

2. rana pojava srednje teške ili teške neonatalne encefalopatije u novorođenčadi rođene s 34. ili više tjedana gestacije,
3. cerebralna paraliza spastično-kvadruplegičnog ili diskinetičkog tipa,
4. isključivanje ostalih poznatih uzroka kao što su trauma, poremećaji zgrušavanja krvi, infekcije ili genetski poremećaji.

II Kriteriji koji udruženi sugeriraju intrapartalni nastanak poremećaja, a sami po sebi nisu specifični za asfiktichno oštećenje (događaju se tijekom poroda ili vrlo blizu poroda, npr. 0 - 48 sati nakon poroda):

1. hipoksično zbivanje neposredno prije ili tijekom poroda,
2. iznenadna trajna fetalna bradikardija ili izostanak varijabilnosti fetalnog srčanog ritma uz nazočnost kasnih ili varijabilnih deceleracija (obično nakon hipoksičnog zbivanja, ukoliko je obrazac kardiokotografске krivulje prije toga bio normalan),
3. Apgar ocjena u 5. minuti života od 0 do 3,
4. početak multisisternskog pogoršanja unutar 72 sata od rođenja,
5. rani slikovni dokaz akutnog nelokaliziranog cerebralnog poremećaja.

1.2. Multiorgansko oštećenje kod perinatalne asfiksije

Za vrijeme normalnog poroda zbog kontrakcija maternice, određenog stupnja kompresije pupkovine te majčine alkalozе izazvane hiperventilacijom tijekom trudova, protok krvi kroz posteljicu se smanjuje, a time i doprema kisika fetusu. Istovremeno, potrošnja kisika i kod majke i kod fetusa je povećana.

Uz ova fiziološka dešavanja, fetalnu oksigenaciju dodatno kompromituje svaki proces koji ugrožava majčinu oksigenaciju, smanjuje dotok krvi u posteljicu ili iz

posteljice u plod, oštećuje razmjenu plinova kroz posteljicu, te povećava fetalnu potrošnju kisika (1, 9, 10, 11).

Hipoksija fetusa dovodi do aktivacije refleksnih odgovora kojima se krvni protok preusmjerava prema prioritetnim organima - mozgu, srcu i nadbubrežnim žlijezdama, a na uštrb, u tom momentu, organa manjeg prioriteta - bubrega, crijeva, jetre, slezene, kostiju, skeletnih mišića i kože („refleks ronjenja“) (12-16). Posljedica opisanog preusmjeravanja krvotoka je multiorgansko oštećenje (eng. *multiorgan damage*, MOD) (17), što je temeljna osobina postasfiktinog oštećenja u novorođenčadi (9, 10, 17). Najčešće zahvaćeni organi su: mozak (72%), bubrezi (42%), pluća (26%), srce (29%), koštana srž (< 20%), crijeva (29%) i jetra (< 20%) (17). Efekti asfiksije na pojedine organske sisteme prikazani su u **Tablici 1**.

Tablica 1. Efekti asfiksije na pojedine organske sustave

| Sistem | Efekti |
|--------------------------|--|
| Središnji živčani sustav | hipoksično-ishemijska encefalopatija, infarkcije, intracerebralno krvarenje, konvulzije, moždani edem, hipotonija, hipertonija |
| Kardiovaskularni sustav | miokardijalna ishemija, oslabljena kontraktilnost, trikuspidalna insuficijencija, hipotenzija |
| Pluća | plućna hemoragija, plućna hipertenzija, respiratorni distress sindrom |
| Bubrezi | akutna tubularna ili kortikalna nekroza |
| Adrenalne žlijezde | adrenalna hemoragija |
| Metabolički | neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona, hiponatremija, hipoglikemija, hipokalcemija, mioglobinurija |
| Hematološki | diseminirana intravaskularna koagulacija |
| Gastrointestinalni | perforacije, ulceracije sa krvarenjem, nekroza |
| Potkožno masno tkivo | potkožna masna nekroza |

(Preuzeto iz: Barbara J Stoll, Robert M Kliegman. *Nervous System Disorders*. U: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 izd. Philadelphia: W.B.Sauders; 2004, str. 566.)

Biokemijski i klinički kriteriji zahvaćenosti pojedinih organa kod PA nisu ujednačeni u svim istraživanjima, što otežava ili onemogućava uspoređivanje rezultata. U istraživanju *Shaha* i suradnika (17) korišteni su sljedeći kriteriji:

Mozak: hipoksično-ishemijska encefalopatija (eng. *hypoxic-ischemic encephalopathy*, HIE) utvrđena kriterijima po *Sarnatu* i *Sarnatu*,

Bubrezi: anurija ili oligurija ($< 1 \text{ mL/kg/h}$) tijekom 24 sata ili dulje i kreatinin u serumu $> 100 \text{ } \mu\text{mol/L}$; ili anurija/oligurija tijekom 36 sati; ili bilo koja vrijednost kreatinina $> 125 \text{ } \mu\text{mol/L}$; ili višekratna serijska mjerenja pokazuju postnatalno povećavanje vrijednosti kreatinina,

Kardiovaskularni sustav: hipotenzija liječena inotropnim lijekovima dulje od 24 sata ili elektrokardiografski znakovi prolazne ishemije miokarda,

Pluća: potreba respiracijske podrške s koncentracijom kisika većom od 40% tijekom prva četiri sata života,

Jetra: aspartat aminotransferaza (eng. aspartat aminotransferase, AST) i/ili alanin aminotransferaze (eng. *alanin aminotransferase*, ALT) $> 100 \text{ IU/l}$ bilo kada tijekom prvog tjedna života.

1.3. Hipoksično-ishemična encefalopatija

1.3.1. Definicija, učestalost i prognoza

Moždano oštećenje kod PA se naziva hipoksično-ishemijska encefalopatija (HIE). HIE je podskupina šireg pojma – neonatalne encefalopatije – koja podrazumijeva „klinički definiran sindrom poremećene neurološke funkcije u prvim danima života kod terminske novorođenčadi, a manifestira se u otežanoj inicijaciji i održavanju respiracije, depresiji tonusa i refleksa, subnormalnom nivou svijesti i često konvulzijama“ (18).

Neonatalna encefalopatija se može dovesti u vezu sa hipoksično-ishemijskim inzultom u 30% slučajeva (9). U preostalih 70% slučajeva nastaje zbog drugih

uzroka – metaboličkih bolesti, infekcija, izloženosti nekim lijekovima, malformacija središnjeg živčanog sustava, neonatalnog moždanog udara, ... (9).

Težina moždanog oštećenja kod PA zavisi od težine hipoksično-ishemičnog inzulta, vremenskog intervala do uspostavljanja normalnog disanja i stupnja zrelosti središnjeg živčanog sustava fetusa.

Deficit energije kod PA, osim što uzrokuje opisanu redistribuciju krvnog protoka na nivou cijelog organizma preusjeravanjem krvi u vitalne organe, uvjetuje i redistribuciju krvnog protoka u samom mozgu, favorizirajući moždano stablo u odnosu na korteks (19).

Teška asfiksija se dovodi u vezu sa cerebralnom paralizom, mentalnom retardacijom i epilepsijom (20-23), dok se blaga do umjerena vežu za kognitivne i bihevioralne alteracije, kao što su hiperaktivnost, autizam (24), poremećaji pažnje kod djece i adolescenata (25, 26), nizak koeficijent inteligencije (27), šizofrenija (28-30) i psihotični poremećaji u odrasloj dobi (31).

Ukupna učestalost HIE je oko 1.6 na 10,000 poroda. Petnaest do 20 % novorođenčadi sa HIE umre u neonatalnom periodu, a 25-30% onih koji prežive ima permanentno neurorazvojno oštećenje (9).

1.3.2. Biokemijski i patofiziološki aspekti hipoksično-ishemijske encefalopatije

Energetski deficit izazvan PA dovodi do radikalnog prelaska sa aerobnog na manje efikasan anaerobni metabolizam, rezultirajući smanjenom produkcijom adenozin trifosfata (ATP) i fosfokreatina (32-34), akumulacijom laktata (35, 36), snižavanjem pH (32, 37), smanjenjem fosforilacije proteina (34, 38-40) i, konačno, prekomjernom produkcijom reaktivnih kisikovih čestica (eng. reactive oxygen

species, ROS) (41-45), što rezultira staničnom smrću. Deficit produkcije ATP-a uzrokuje gubitak membranskog potencijala mirovanja (46), poremećaj jonske homeostaze, te depolarizaciju (47) i ekstracelularno povećanje koncentracije glutamata (35, 48). Ovo dovodi do prekomjerne aktivacije receptora jonotropne N-metil- aspartatne kiseline (eng. *N-methyl-D-aspartic acid*, NMDA) i alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoxazolepronične/kainične kiseline (eng. *alpha-amino acid-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid/kainic acid*, AMPA/KA), te G-protein metabotropnih glutamatskih receptora (eng. *G-protein-linked metabotropic glutamate receptors*, mGluR) (47, 49, 50), što uvjetuje masovni ulazak kalcijevih jona (Ca^{2+}) u stanice. Povećanje koncentracije Ca^{2+} u citosolu povratno aktivira proteaze, lipaze, endonukleaze i nitrični-oksidi sintetaze, što dovodi do degradacije citoskeleta i proteina ekstracelularnog matriksa, uzrokujući peroksidaciju membranskih lipida, nastanak peroksinitrita i drugih slobodnih radikala (32, 45, 51, 52). Ovi događaji (53-56) pokreću kaskadu koja konačno dovodi do neuronalnog oštećenja i stanične smrti.

S druge strane, reoksigenacija nakon hipoksičnog inzulta može uzrokovati uspostavljanje neodgovarajuće homeostaze, djelomični oporavak ili održavanje pretjerane ekspresije alternativnih metaboličkih putova produžavajući energetske deficit i/ili proizvodeći oksidativni stres. Oksidativni stres uvjetuje inaktivaciju brojnih enzima, uključujući mitohondrijalne respiratorne enzime (34, 57), smanjenje kapaciteta antioksidativnih mehanizama (58), povećanje oksidativne fosforilacije, povećanje produkcije hidroksilnih radikala, povećanje koncentracije masnih kiselina, ubrzanje metabolizama i smanjenje metaboličkih rezervi, te povećanje potrošnje kisika (59-61).

1.3.3. Mehanizmi neuronske smrti nakon perinatalne asfiksije

Mehanizmi neuronske stanične smrti nakon PA su, zavisno od težine inzulta, stepena zrelosti i fenotipa stanica: nekroza, apoptoza, autofagija i hibridna stanična smrt (34, 62-65). Inicijalno smanjenje koncentracije visoko-energetskih fosfata dovodi do poremećaja na nivou ATP-ovisne natrijum-kalijum (Na-K) pumpe, što nakon teškog inzulta dovodi do akutnog ulaska Na, Cl i vode u stanicu i posljedičnog staničnog edema, lize stanice i rane stanične smrti nekrozom. Ako se radi o manje teškom insultu dolazi do depolarizacije stanične membrane koja pokreće kaskadu ekscitotičkog i oksidativnog stresa i uvjetuje odgođenu staničnu smrt apoptozom. Prema tome, nekroza se može uočiti unutar nekoliko minuta, dok se apoptoza razvija odgođeno (66). Apoptozu pokreće aktivacija endogenih proteinskih kapsaza, rezultirajući disrupcijom citoskeleta, skupljanjem stanice i nabiranjem stanične membrane. U staničnoj jezgri dolazi do kondenzacije hromatina i degradacije DNA (eng. *deoxyribonucleic acid*, DNA) zbog aktivacije endonukleaza (67). Budući da je za apoptozu potrebna energija, determinirajući faktor kod stanične smrti je sposobnost mitohondrija da proizvedu odgovarajuću energiju. Drugi determinirajući faktor klasične apoptoze je gubitak neuronskih veza koji se može događati danima i tjednima nakon inzulta, čime se grupe stanica „odlučuje na smrt” (62). Apoptoza, i kapsaza-ovisnim i kapsaza-neovisnim mehanizmom, je dominantan način stanične smrti u perinatalnom mozgu (34, 48, 68, 69).

Prema tome, neonatani hipoksično-ishemijski insult aktivira mnoge medijatore stanične smrti, uključujući Bcl-2, Bcl-2-asocirani X protein (eng. *Bcl-2-associated X protein*, BAX), Bcl-2 asocirani promotor smrti (eng. *Bcl-2-associated death promoter* BAD) (70, 71), te proteinsku porodicu kapsaza (72, 73). Nakon inzulta, marker apoptoze (pocijepana kapsaza-3) i nekroze (kalpain-ovisni product raspada) mogu

biti prisutni u istim oštećenim neuronima, što sugerira da između apoptoze i nekroze postoji „*continuum*”, odnosno da se stanična smrt završava nekrozom, ako se zbog nedostatka energije proces apoptoze ne može završiti. Hipoksično-ishemijski insult, također, uvjetuje porast markera autofagosomne i lizosomalne aktivnosti u kortikalnim i hipokampalnim CA3-oštećenim neuronima, što upućuje na aktivaciju autofaga i može biti povezano s apoptozom koja se javlja stanicama s odgođenom smrću nakon hipoksično-ishemijskog inzulta. (49, 64).

Proširivanje znanja o tome kako i kada stanice umiru nakon hipoksično-ishemijskog inzulta bi moglo omogućiti spašavanje tkiva lijekovima, faktorima rasta ili intervencijama koje utječu na moždanu aktivnost.

1.3.4. Neuropatološki oblici moždanog oštećenja kod perinatalne

asfiksije

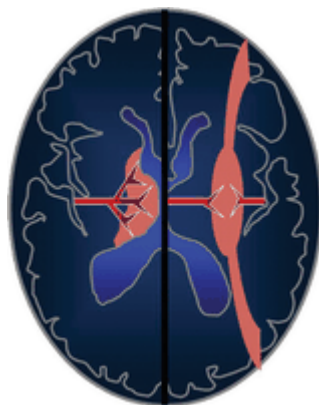
Neuropatološki oblik moždanog oštećenja ovisi, kao što je ranije rečeno, od tri primarna faktora: stupnja moždane zrelosti u vrijeme inzulta, težine i trajanja inzulta. Stupanj moždane zrelosti određuje konfiguraciju vaskularne opskrbe kao i stanje regionalnog metabolizma neonatalnog mozga.

Kod blage ili umjerene asfiksije, krvni protok se preusmjerava da bi se osigurala perfuzija hipermetabolički aktivne sive mase uključujući bazalne ganglije, moždano stablo i cerebellum. Ova redistribucija predominantno uzrokuje ozljeđivanje intervaskularnih zona mozga.

Kod teške asfiksije, vulnerabilni dijelovi mozga su duboka siva masa i mijelinizirana nervna vlakna s visokom koncentracijom neurotransmiterskih receptora. Duboka siva masa, posebno *thalamus*, je najaktivniji u nezrelom mozgu (< 36. tjedana gestacije), dok se ozljeda lateralnog *thalamusa*, *globus pallidusa*,

stražnjeg *putamena*, *hippocampusa*, moždanog stabla i senzorimotornog *cortexa* viđa kod terminske novorođenčadi (74, 75).

Vaskularna opskrba mozga mijenja se s maturacijom. U nezrelom mozgu, ventrikulopetalne penetrirajuće arterije se pružaju od moždane površine prema unutra ka periventrikularnoj regiji; zato je periventrikularna leukomalacija (eng. *periventricular leukomalacia*, PVL) najčešći patološki nalaz kod prijevremeno rođene novorođenčadi pogođenih PA. Sa sazrijevanjem mozga (> 36. tjedana gestacije), krvni sudovi se pružaju iz lateralnih ventrikula prema moždanom tkivu i intervaskularna granična zona se time pomiče više periferno, odnosno parasagitalno (slika 1.).



Slika 1. Oblici moždanog oštećenja kod blage do umjerene PA. Shematski prikaz prematurnog novorođenčadskog mozga (lijevo) i mozga terminskog novorođenčeta (desno) ilustrira kako se vaskularna opskrba mijenja s maturacijom i utječe na oblik nastalog moždanog oštećenja kod HIE. Kod prematurnog mozga zbog ventrikulopetalnog vaskularnog obrazaca oštećenje zahvata periventrikularnu graničnu zonu bijele mase (crveno osjenčena zona), a ventrikulofugalni vaskularni obrazac koji se razvija sazrijevanjem mozga pomiče područje oštećenja prema periferno zahvatanjem subkortikalne bijele mase i parasagitalnog *cortexa* (crveno osjenčena zona). (Preuzeto iz: Chao C P i sur. *Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Multimodal Imaging Findings. Radiographics* 2006; 26: 159-172.)

Premda postoje neke podudarne karakteristike, kod HIE se mogu uočiti četiri osnovna obrasca moždanog oštećenja:

- selektivna neuronalna nekroza,
- parasagitalna cerebralna ozljeda,

- periventrikularna leukomalacija,
- fokalna (i multifokalana) ishemijska nekroza.

1.3.4.1. Selektivna neuronalna nekroza

Selektivna neuronalna nekroza je najčešći oblik ozljede kod HIE i predstavlja nekrozu neurona s karakterističnom distribucijom. Neuron je primarno mjesto ozljede. Prva uočena promjena je vakuolizacija citoplazme uzrokovana bubrenjem mitohondrija i nastaje 5 do 30 minuta nakon početka hipoksije (76). Nakon nekoliko dana (3-5 dana nakon inzulta) uočavaju se znaci stanične nekroze i pojava mikroglijalnih stanica te hipertrofičnih astrocita. Makrofagi konzumiraju nekrotični debris. Teške lezije mogu rezultirati stvaranjem kaviteta u cerebralnom korteksu (76).

Može se uočiti pet obrazaca distribucije ozljeda:

- *difuzna*: javlja se kod vrlo teških ili prolongiranih inzulta i kod terminske i kod prematurne novorođenčadi, zahvaćeni su pojedinačni neuroni na svim nivoima;
- *kortikalno - duboko nuklearna*: javlja se predominantno kod terminske novorođenčadi pogođene umjerenim do teškim, prolongiranim inzultima, zahvaćen je *neocortex*, *hippocampus*, bazalni gangliji i *thalamus*;
- *duboko nuklearna - moždano stablo*: javlja se predominantno kod terminske novorođenčadi pogođene teškim, relativno kratkotrajnim inzultima, zahvaćeni su bazalni gangliji, moždano stablo i *thalamus*,
- *pontosubikularna*: javlja se predominantno kod prematurne novorođenčadi i često je udružena s drugim oblicima selektivne

neuronalne nekroze, zahvaćena je baza *ponsa* i *subiculum hippocampus*,

- *cerebelarna*: javlja se predominantno kod premturme novorođenčadi i često je udružena s drugim oblicima selektivne neuronalne nekroze, zahvaćen je *cerebellum*.

U pravilu, pojedini oblici selektivne neuronalne nekroze se podudaraju.

1.3.4.2. Parasagitalna cerebralna ozljeda

Parasagitalna cerebralna ozljeda je nekroza *cortexa* i subkortikalne bijele mase s karakterističnom distribucijom (parasagitalna, supramedijalna regija cerebralnih konveksiteta). Ova ozljeda je bilateralna, obično simetrična, mada jedna od hemisfera može biti više zahvaćena. Osim toga, parijeto-okcipitalna regija hemisfera je jače zahvaćana od anteriorne. Za ovu leziju se često koristi anglosaksonski termin „*watershed infarct*”, čime se naglašava njena ishemijska priroda.

1.3.4.3. Periventrikularna leukomalacija

Periventrikularna leukomalacija (PVL) podrazumjeva fokalnu nekrozu bijele mase s karakterističnom distribucijom (npr. nekroza bijele mase dorzalno i lateralno od vanjskih uglova bočnih ventrikula). Karakteristike fokalne nekroze određuju bazičnu nomenklaturu:

- *cistična PVL* podrazumjeva klasičnu leziju kod koje je fokalna nekroza makroskopska i dovodi do formiranja cisti
- *necistična PVL* podrazumjeva leziju kod koje je fokalna nekroza mikroskopska i vodi formiranju malog ožiljka od glije, a ne nastanku cisti.

Kod oba oblika je prisutna difuzna glijoza oko i periferno od područja nekroze.

1.3.4.4. Fokalna i multifokalna ishemijska nekroza

Fokalna i multifokalna ishemijska nekroza podrazumjeva lokalizirana područja nekroze u području distribucije jednog (ili više) glavnih moždanih krvnih sudova. Specifična vaskularna distribucija je karakteristično obilježje ove lezije, za koju se koristi i termin arterijski moždani infarkt. U polovici slučajeva infarkt je u području vaskularizacije srednje moždane arterije (eng. *middle cerebral artery*, MCA). Lezija je unilateralna u 75% slučajeva.

1.3.5. Klinička slika hipoksično-ishemijske encefalopatije

U prvih 12 sati nakon inzulta, prevladavaju znaci bilateralnog hemisferalnog poremećaja (**Tablica 2.**). Konvulzije se javljaju u 50 do 60% slučajeva.

Tablica 2. Kliničke karakteristike teške HIE u prvih 12 sati života

| |
|---|
| snižen nivo svijesti: duboki stupor ili koma ventilatorni poremećaji: periodično disanje ili respiratorna nedostatnost intaktan pupilarni refleks intaktan okulomotorni refleks hipotonija, minimalni pokreti > hipertonija konvulzije |
|---|

U razdoblju 12-24 sata nakon rođenja, novorođenčad pogođena teškom asfiksijom ostaju stuporozna ili u komi, a oni kod kojih je asfiksija bila blaža nivo svijesti se popravlja. U ovom periodu su konvulzije i apnoične pauze češće, javlja se tremor i slabost ekstremiteta ili hemipareza (**Tablica 3.**).

Tablica 3. Kliničke karakteristike teške HIE u prvih 12-24 sata života

promjene u nivou svijesti
češće konvulzije
apnoične pauze
tremor
slabost: gornji ekstremiteti > donji ekstremiteti (terminska novorođenčad), hemipareza (terminska novorođenčad), donji ekstremiteti (prematurusi)
konvulzije

U razdoblju 24-48 sati nakon rođenja, kod teško pogođene novorođenčadi dolazi do daljeg pogoršanja nivoa svijesti, može nastupiti respiratorni arrest, poremećaji okulomotornog i pupilarnog refleksa (pupile su obično fiksirane u srednjoj ili dilatiranoj poziciji). Ako je inzult tako težak da izazove smrt, onda to obično nastaje u ovoj fazi (**Tablica 4.**).

Tablica 4. Kliničke karakteristike teške HIE u prvih 24-72 sata života

stupor ili koma
respiratorni arrest
poremećaji okulomotornog i pupilarnog refleksa
katastrofični događaji - teška intraventrikularna hemoragija i periventrikularni hemoragijski infarkt (prematurusi)

Nakon 72 sata od inzulta, obično dolazi do postepenog poboljšanja sljedećih dana i tjedana, ali određene neurološke karakteristike perzistiraju (**Tablica 5.**).

Tablica 5. Kliničke karakteristike teške HIE nakon trećeg dana života

perzistirajući stupor u poboljšanju
poremećaji sisanja, gutanja i pokreta jezika
hipotonija > hipertonija
slabost: gornji ekstremiteti > donji ekstremiteti (terminska novorođenčad), hemipareza (terminska novorođenčad), donji ekstremiteti (prematurusi)

Najčešće upotrebljavan sistem za ocjenu težine HIE uveo je autorski tim *Sarnat* i *Sarnat* 1976. godine. Prema kliničkoj slici i elektrokardiografskom (EEG) nalazu (**Tablica 6.**) HIE se dijeli na blagu (stupanj I.), umjerenu (stupanj II.) i tešku (stupanj III.) (77).

Tablica 6. Ocjena težine HIE u terminske novorođenčadi prema *Sarnatu* i *Sarnatu*

| Simptom | Stupanj I. | Stupanj II. | Stupanj III. |
|------------------|--------------|-----------------|--|
| Razina svijesti | iritabilnost | Letargija | stupor, koma |
| Tonus mišića | normalna | hipotonija | odsutan tonus (mlohavost) |
| Stav | normalan | fleksioni | Decerebrirani |
| Tetivni refleksi | hiperaktivni | hiperaktivni | Odsutni |
| Mioklonus | Prisutan | Prisutan | Odsutan |
| Moroov refleks | normalan | Slab | Odsutan |
| Zjenice | Midrijaza | mioza | često nejednake, slabo reagiraju na svjetlost; fiksirane; dilatirane |
| Konvulzije | Ne | Često | Decerebracija |
| EEG | normalan | niskovoltažni | supresija ili izoelektričan |
| Trajanje | < 24 h | 24 h do 14 dana | danima, tjednima |
| Ishod | Dobar | varijabilan | smrt, teško neurološko oštećenje |

1.3.6. Slikovne tehnike u dijagnostici hipoksično-ishemijske encefalopatije

- *Ultrasonografija* (eng. *ultrasonography*, *USG*) mozga je nezamjenjiva dijagnostička metoda za otkrivanje i praćenje moždanih oštećenja u asfiktčne novorođenčadi i ima brojne prednosti:
 - provodi se uz inkubator (manipulacije novorođenčetom nisu potrebne),
 - može se učiniti vrlo rano, neposredno nakon rođenja,
 - siguran je (prema stajalištima *British Medical Ultrasound Society 2006*, *American Institute of Ultrasound in Medicine 2006*),
 - pouzdan je za otkrivanje većine krvarenja, cističnih i ishemičnih oštećenja mozga,
 - jeftin je.

USG mozga u prvom tjednu života ima prilično malu senzitivnost (~50%) u otkrivanju hipoksijom izazvanih promjena, ali se senzitivnost povećava ponavljanjem pregleda nakon sedmog dana života.

Stoga bi USG mozga kod asfiktčne novorođenčadi trebalo učiniti:

- u prva 24 sata života,
- najmanje dva puta tijekom prvoga tjedna života (trećeg i sedmog dana), kako bi se omogućilo otkrivanje akutnih stadija perinatalnog hipoksemično-ishemičnog oštećenja mozga
- vrijeme kasnijih pregleda ovisi o kliničkoj procjeni, a cilj je praćenje tijeka moždanoga oštećenja sve dok se ne zatvore fontanele (akustički prozor) (78).

Zbog difuznog cerebralnog edema, rani USG nalaz kod HIE je globalno povećanje cerebralne ehogenosti i obliteracija cerebrospinalnih prostora. Povećana ehogenost bazalnih ganglija, *thalamusa* i moždanog stabla može se ponekad vidjeti u prvih sedam dana života, ali je obično jasno vidljiva tek nakon prvog tjedna života. Prognostički su važni intenzitet ehogenosti i trajanje više od 14 dana. Također, prisustvo povećane ehogenosti *thalamusa* upućuje na težu ozljedu moždanog tkiva i korelira sa lošijim ishodom. Kasni nalazi kod HIE su izazvani atrofijom moždanog tkiva zbog čega dolazi do prominencije ventrikula i ekstracerebralnih cerebrospinalnih prostora.

Senzitivnost i specifičnost USG pregleda mozga u otkrivanju hipoksijom izazvane ozljede moždanog tkiva može se povećati upotrebom arterijskog Doppler USG ispitivanja i procjenom rezistentnog indeksa (sistolika-dijastolika brzina / sistolika brzina). Rezistentni indeks opada sa gestacijskom dobi i zato je korelacija sa gestacijskom dobi bitna za tačnost interpretacije rezultata (79). Nizak rezistentni indeks ($<0,55$) je abnormalni nalaz uzrokovan poremećajem cerebralne autoregulacije, posljedičnim smanjenjem cerebrovaskularnog otpora i povećanjem protoka na kraju dijastole. Prolongirana asfiksija sa posljedičnom intrakranijalnom hemoragijom i difuznim cerebralnim edemom rezultira povećanjem rezistentnog indeksa ($>0,85$) i indikativna je za loš ishod (80-82).

Nedostatak USG pregleda je subjektivnost metode i manja senzitivnost u prikazu strukturnih abnormalnosti konveksiteta mozga i moždanog stable (83).

- *Kompjuterizirana tomografija* (eng. *computerized tomography*, CT) je najmanje osjetljiva metoda za evaluaciju HIE zbog visokog postotka vode u novorođenačkom mozgu i velikog sadržaja proteina u cerebrospinalnom

likvoru, što rezultira slabom parenhimalnom kontrastnom rezolucijom. Nedostatak CT-a je i izlaganje radijaciji. Međutim, sadašnja tehnologija CT-a je ipak korisna kao brzi način otkrivanja intrakranijalne hemoragije kod bolesnog novorođenčeta, bez potrebe za sedacijom (84).

- *Magnetna rezonancija* (eng. *magnetic resonance imaging*, MRI) je najosjetljivija i najspecifičnija slikovna tehnika za pregled novorođenčadi kod sumnje na HIE.

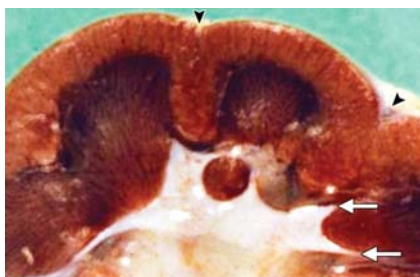
Hipoksično-ishemijska ozljeda sive mase (duboka siva masa, *cortex*) očituje se karakterističnim T1 hiperdenzitetom i varijabilnim T2 denzitetom, zavisno od vremena snimanja i patološkog stanja koje je u osnovi. Ozljeda bijele mase generalno rezultira sa T1 hipodenzitetom i T2 hiperdenzitetom zbog ishemijom izazvanog edema (85, 86).

Nedostatak MRI je činjenica da u lokalnim uvjetima nije uvijek ostvariva zbog kombinacije faktora: potrebe za sedacijom bolesnog novorođenčeta, nemogućnosti optimalnog i sigurnog transporta, limitiranog pristupa MRI u manjim bolnicama (84).

1.4. Asfiktično oštećenje neonatalnog bubrega

1.4.1. Anatomske i fiziološke osobitosti neonatalnog bubrega

Postoji razlika u vanjskom izgledu bubrega novorođenčadi i male djece, u odnosu na stariju djecu i odrasle. Bubrežni *cortex* je mnogo tanji, može biti izražena fetalna lobulacija sa jako prominentnim piramidama (**Slika 2.**).



Slika 2. Longitudinalni presjek neonatalnog bubrega. Strelice pokazuju ulegnuća korteksa u predjelu Bertinijevih kolumni što se naziva fetalnom lobulacijom.

(Preuzeto iz: Daneman A i suradnici. *Radiography* 2010; 30:1287-1307.)

U 35. tjednu gestacije završava nefrogeneza i od tada je u bubregu prisutan definitivan broj od 1,000,000 nefrona. Međutim, glomeruli i nefroni su nezreli na rođenju, zbog čega su koncentracijska sposobnost i glomerularna filtracija (GFR) smanjeni. Koncentracijska sposobnost novorođenčakog bubrega (600 mOsm/kg) iznosi oko polovice one kod odraslih (1200-1400 mOsm/kg). GFR je ovisna o gestaciji, niža je što je prematuritet veći. U 41. tjednu gestacije GFR je 20-40 ml/min/1,73m², i postepeno se do dobi od 2 godine života povećava do vrijednosti kod odraslih (120 ml/min/1,73m²) (87). Premda znatno niža nego u kasnijem životu, GFR novorođenčeta je dovoljna da osigura oslobađanje od toksičnih metabolita u normalnim uvjetima. Međutim, u uvjetima metaboličkih izazova kakva je ishemija, reducirana GFR predstavlja ograničenje u kompenzacijskim mogućnostima. Zbog smanjene sposobnosti koncentriranja urina i smanjene GFR novorođenče je neotporno i na dehidraciju i na preopterećenje tekućinom. Tubularna funkcija je, također, nezrela na rođenju (npr. glikozurija i aminoacidurija se često detektiraju kod novorođenčadi zbog nezrelosti transportnih pumpi u proksimalnim tubulima), ali brzo sazrijeva tijekom prvih tjedana života. Nezrelost bubrega utječe i na stvaranje vitamina D i homeostazu kalcija. Fetus i novorođenče imaju visoke potrebe za kalcijem i fosfatom zbog formiranja kostiju i rasta. *In utero*, aktivnim transportom se

osigurava viši nivo kalcija u krvi fetusa u odnosu na nivo prisutan kod majke. Ovaj izvor se uklanja rođenjem, što zahtijeva brzu promjenu u mehanizmima homeostaze kalcija. Nivo inicijalno pada na vrijednosti kod odraslih, da bi se, brzim sazrijevanjem mehanizama kontrole (paratiroidni hormon), povećao.

1.4.2. Procjena bubrežne funkcije kod novorođenčadi

Procjena bubrežne funkcije kod novorođenčadi nije lak zadatak, jer je teško, na neinvazivan način, dobiti reprezentativan uzorak urina. Osim toga, neke metode koje se koriste kod starije djece i odraslih pokazale su se neprihvatljivim za procjenu bubrežne funkcije u ovoj životnoj dobi.

a) Glomerularna filtracija

GFR je najbolji pokazatelj bubrežne funkcije (87). S obzirom da se GFR u kliničkoj praksi ne može direktno mjeriti, procjenjuje se mjerenjem klirensa različitih egzogenih (inulin, Cr-EDTA) ili endogenih (kreatinin) tvari. Ove metode zahtijevaju često uzimanje uzoraka krvi, prikupljanje 24-satnog urina ili infuziju egzogenih tvari, što predstavlja njihov glavni nedostatak, posebno u novorođenačkoj dobi.

Zbog toga su *Schwartz* i *Haycock*-ova (88, 89) ponudili matematički model za procjenu glomerularne filtracije prema koncentraciji kreatinina u plazmi, po formuli:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2 \text{)} = \text{K x (V (cm) / PCr (mg/dL)),}$$

gdje je: **K** - empirijska konstanta,

V - visina,

PCr - koncentracija kreatinina u plazmi.

Vrijednost konstante K određena je uspoređivanjem omjera $V(\text{cm})/\text{PCr}(\text{mg/dL})$ sa izmjerenom GFR i iznosi 0,33 za pretermijsku novorođenčad, 0,45 za terminsku

novorođenčad i tijekom prve godine života, 0,55 za djecu i adolescentne djevojčice i 0,7 za adolescentne dječake.

Kako je već rečeno, vrijednosti GFR kod novorođenčadi su znatno niže nego kod odraslih i ovise o koncepcijskoj (gestacijskoj i postatalnoj) dobi. Da bi se mogle vršiti usporedbe, GFR je standardizirana na jedinicu ukupne tjelesne površine ($1,73 \text{ m}^2$) odrasle osobe od 70 kg, a prosječne vrijednosti u prve dvije godine života su:

- na rođenju 20-40 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$
- 1 mjesec 50 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$
- 3 mjeseca 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$
- 6 mjeseci 80 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$
- 12 mjeseci 100 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$
- 2 godine 120 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ (87).

b) Kreatinin, urea, frakcionalna ekskrecija natrija

U prva dva dana života koncentracija kreatinina u krvi novorođenčeta jednaka je onoj u majke (0,8-1,02 mg/dL), ne odražavaju bubrežnu funkciju i ne ovisi o gestacijskoj dobi novorođenčeta. Sljedećih dana koncentracija kreatinina brzo pada na oko 0,4 mg/dL, gdje se stabilizira u dobi od 9 dana života. Ova vrijednost se održava kroz novorođenački period i sljedeće 1 do 2 godine života, nakon čega, povećanjem mišićne mase uz neporomijenjenu GFR, dolazi do postepenog porasta (oko 0.02 mg/godina) (87). Stoga je tijekom prvih dana života, trend serumskog kreatinina bolji pokazatelj bubrežne funkcije od pojedinačnih vrijednosti. Porast vrijednosti kreatinina veći od 0.3 do 0.5 mg/dL/dan ili u pojedinačnom mjerenju dobivena vrijednost za više od dvije standardne devijacije veća od srednje vrijednosti za gestacijsku dob upućuje na akutno bubrežno zatajenje (87).

Koncentracija uree u krvi pupkovine je 7,5 - 14,3 mmol/L, i slično kao koncentracija kreatinina, smanjuje se u prvom tjednu života, dosežući stabilne vrijednosti od 1,1 - 4,3 mmol/L. Vrijednosti iznad ovih se smatraju patološkima. Porast uree koji proporcionalno premašuje porast kreatinina svjedoči o prerenalnom bubrežnom zatajenju (87). Koncentracija uree u plazmi osim o bubrežnoj funkciji, ovisi i o stanju metabolizma, unosu proteina, te promjenama ekstracelularnog volumena, što treba uzeti u obzir kod interpretacije nalaza.

Frakcionalna ekskrecija natrija kod terminskih novorođenčadi je 1% ili manja, za razliku od pretermijskih koji nastavljaju izlučivati velike količine natrijuma (prosječna frakcionalna ekskrecija je 5%). Mjerenje frakcionalne ekskrecije natrija je korisno u evaluaciji oligurije.

c) Beta-2-mikroglobulin i cistatin C

Serumske koncentracije beta-2-mikroglobulina (β 2M) i cistatina C su osjetljiv pokazatelj bubrežnog oštećenja, posebno oštećenja proksimalnih tubula (90). β 2M i cistatin C su niskomolekularne bjelančevine koje se slobodno filtriraju u glomerulu i gotovo potpuno reabsorbiraju u proksimalnom tubulu te su tako osjetljiv endogeni pokazatelj glomerularne filtracije. Njihova osjetljivost u procjeni bubrežne funkcije novorođenčadi je veća nego kod serumskog kreatinina jer manje ovise o vrijednostima u majčinoj krvi. Referentne vrijednost za β 2M u prvom danu života su 2,84 - 3,38 mg/L, a 3. – 5. dan se stabiliziraju na vrijednosti 1,48 - 1,56 mg/L (90). Referentne vrijednosti cistatina C u prvom danu života su 1,64 - 2,59 mg/L, a potom se 3.- 5. dana stabiliziraju na vrijednosti 0,7 - 1,38 mg/L (90).

1.4.3. Oštećenje neonatalnih bubrega izazvano perinatalnom asfiksijom

Kako je već rečeno, oštećenje bubrega tijekom PA posljedica je refleksnih adaptacijskih mehanizama koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. S obzirom na patofiziološki mehanizam nastanka, primarno se radi o prerenalnom oštećenju bubrežne funkcije. Drugi doprinoseći faktori, kao što su: aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron i intrarenalnog adenozienskog sistema, stimulacija kateholaminima, povećano oslobađanje vazopresina i hiperkapnijska acidoza rezultiraju daljim poremećajem glomerularne hemodinamike. Osim toga, dugotrajno djelovanje prerenalnog uzroka dovodi do oštećenja bubrežnog parenhima i razvoja akutne tubularne ili kortikalne nekroze. Početno ishemijsko oštećenje potiče i proizvodnju reaktivnih kisikovih čestica i enzima, pa se proces staničnog oštećenja, kao i kod drugih organa, nastavlja i nakon ponovne uspostave krvotoka kroz bubrege.

Najblaža manifestacija pogođenosti bubrega hipoksijom je gubitak koncentracijske sposobnosti, zbog ekstremne osjetljivosti ascendentnih medularnih tubula na hipoksiju. Kod teške asfiksije nastaje opsežnija tubularna disfunkcija, sa poremećajem tubularne reapsorpcije natrija i vode i padom GFR. Ovaj stupanj težine bubrežne ozljede klinički se prezentira akutnim bubrežnim zatajenjem, češće neoliguričnim (60%), nego oliguričnim (25%) / anuričnim (15%) (91). Konačno, teški i ponavljani inzulti mogu dovesti do ireverzibilnog oštećenja tubula i glomerula i razvoja kronične bubrežne insuficijencije kod preživjelih.

Oštećenje tubularnih stanica dovodi do narušavanja međustaničnih spojeva zbog čega dolazi do obratnog protoka glomerularnog filtrata i smanjenja učinkovitosti glomerularne filtracije. Odumrle stanice odvajaju se od bazalne membrane i začepuju tubule, što dodatno smanjuje GFR. Oštećenje bubrežnog parenhima je

slično u oba tipa bubrežnog zatajenja- oliguričnom i neoliguričnom, a razlike su posljedica heterogenog odgovora pojedinih nefrona na hipoksično oštećenje kao i razlike u stupnju oštećenja tubularnog epitela (91). Ako su zbog hipoksije podjednako zahvaćeni svi dijelovi nefrona, dolazi do smanjenja GFR i posljedičnog smanjenja dotoka tekućine u tubule i razvoja oligurije (91). Ako hipoksija ne izaziva oštećenje svih dijelova nefrona podjednako, odnosno ako je oštećenje tubularnog epitela manjeg stupnja, smanjuje se frakcionalna reapsorpcija u tubulima. Stupanj smanjenja reapsorpcije je veći od stupnja smanjenja glomerularne filtracije što dovodi do poliurije (neoligurično akutno bubrežno zatajenje) (91).

1.4.4. Ultrasonografske osobitosti novorođenačkih bubrega i nalaz kod hipoksičnog oštećanja bubrega

a) Ultrasonografske osobitosti neonatalnog bubrega

USG nalaz bubrega novorođenčadi i dojenčadi do 6 mjeseci se znakovito razlikuje od nalaza kod starije djece i odraslih. Dužina bubrega u milimetrima približno odgovara gestacijskoj dobi u tjednima. Kora bubrega je jednake ili veće ehogenosti od jetre i slezene, dok je kod starije djece i odraslih kora relativno hipoehogena u usporedbi s jetrom i slezenom. Ehogenost bubrežne kore u novorođenčadi je posljedica relativne zbijenosti kore, te povećanog celularnog volumena glomerula. Glomeruli čine proporcionalno puno veći dio korteksa tijekom prva dva mjeseca života nego kasnije (18% u poređenju sa 8,6% kod odraslih). Osim toga, proporcionalno je veći volumen celularne komponente u glomerulima, a 20% Henleovih petlji je smješteno u *cortexu*, a ne u *medulli*. Bubrežne piramide su hipoehogene i izražajnije, jer je volumen kore bubrega u novorođenčadi relativno

manji u usporedbi s korom bubrega u starije djece i odraslih (1,64:1 u odnosu na 2,59:1 kod odraslih).

U dobi od 6 mjeseci ehogenost bubrežnog parenhima odgovara ehogenosti u odraslih. Intenzivna ehogenost masnog tkivu u bubrežnim sinusima starijih pacijenata je jedva vidljiva ili potpuno nevidljiva u novorođenčadi (92).

b) Ultrasonografski nalaz kod hipoksičnog oštećenja bubrega

USG nalaz kod hipoksičnog oštećenja bubrega karakterizira povećana ehogenost parenhima uz očuvanu ili izgubljenu granicu između kore i medule. USG slika bubrega ovisi o težini hipoksičnog oštećenja i s vremenom se mijenja. Procjenu otežava i inače povećana ehogenost kore bubrega u novorođenčadi. Nalaz nije specifičan, jer se može naći i kod drugih uzroka renalne parenhimne bolesti novorođenčeta (sepsa, nedostatak surfaktanta, kongenitalna srčana greška, lijekovi i sl.). U slučaju razvoja kortikalne nekroze ultrazvučni nalaz u početku odgovara gore opisanom - bubrezi su normalne veličine, povećane kortikalne ehogenosti i jako prominentnih, hipoehogenih piramida. Kasnije dolazi do stanjivanja kore i posljedičnog smanjenja veličine bubrega (92).

1.5. Metode neurološke procjene novorođenčadi

Postoje brojne metoda neurološke procjene pretermanske i/ili terminske novorođenčadi (**Tablica 7.**).

Tablica 7. Metode neurološke procjene novorođenčadi

| Autor(i) Godina | Namjena (pretermenska (PT) / termenska (T) novorođenčad) | Sadržaj |
|--|---|---|
| <i>ANDRE-THOMAS, CHESNI SAINT-ANNE DARGASSIES 1960</i> | PT+T | opća aktivnost, mišićni tonus (aktivni, pasivni), spontani pokreti, reakcije, refleksi |
| <i>SAINT-ANNE DARGASSIES 1977</i> | PT+T | položaj, aktivnost/reaktivnost, motilitet, refleksi, mišićni tonus (106 odgovora/simptoma/znakova) |
| <i>AMIEL-TISON 1986</i> | PT+T (do dobi od 2 godine) | stanje svijesti, mišićni tonus (aktivni, pasivni), refleksi, senzorni ispadi |
| <i>PRECHTL, BEINTEMA 1964, 1977</i> | PT+T | bihevioralno stanje, položaj, motilitet, patološki pokreti, oči, motorni sustav, refleksi, plač (42 odgovora/simptoma/znakova) |
| <i>BRAZELTON 1973, 1995</i> | T+zdravi PT | 28 bihevioralnih odgovora, 18 izazvanih odgovora, 7 dodatnih simptoma, habituacija, orijentacija, motorički procesi, autonomna stabilnost, refleksi |

| | | |
|--|----------------------------|--|
| <i>DUBOWITZ, DUBOWITZ BALLARD</i> 1981, 1999 | T+PT | položaj i tonus, obrasci tonusa, refleksi, pokreti, abnormalni znaci (33 odgovora/simptoma/znakova) |
| <i>MILANI-COMPARETTI</i> 1967 | T+PT (do dobi od 2 godine) | položaj, aktivni pokreti, izazvani odgovori, primitivni refleksi, refleksi padobrana (27 odgovora/simptoma/znakova) |
| <i>KURTZBERG i suradnici</i> 1979 <i>Einstein Neonatal Neurobehavioral Scale (ENNAS)</i> | T+PT | 20 stavki + 4 sumarne, orijentacija, aktivna pokretljivost, refleksi odgovori, pasivni tonus (20 odgovora/simptoma/znakova + 4 zbirna) |
| <i>MORGAN</i> 1988 <i>Neonatal Neurobehavioral Examination (NNE)</i> | | tonus i motorički obrasci, primitivni refleksi, bihevioralni odgovori (27 odgovora/simptoma/znakova) |

U kliničkoj praksi, za neurološku procjenu novorođenčadi koriste se, uglavnom, tri metode: po *Prechtlu* (za terminsku novorođenčad), po *Dubowitz/Ballardu* (za preterminsku novorođenčad) i po *Amiel-Tison* (za obje grupe - i preterminsku i terminsku novorođenčad). Metoda po *Brazeltonu* (eng. *Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale*, BNBAS), zahtijeva dosta vremena i rijetko se provodi rutinski, pa je uglavnom vezana za klinička istraživanja. Sve četiri pomenute metode imaju dokazanu vrijednost u predikciji neurorazvojnog ishoda djeteta.

- a.) **Metoda po Prechtlu** je proizašla iz tradicije neurološkog pregleda francuske škole (*Andre-Thomas, Saint-Anne Dargassies*). Usmjerenjem na funkcionalne podtipove nervnog sistema, ova metoda je donijela promjenu u odnosu na ranije, temeljene na morfologiji. Namijenjena je prvenstveno za terminsku novorođenčad, ali je primjenjiva i za pretermisku - kad njihova postkonceptualna dob dostigne termin. *Precht* je uveo koncept bihevioralnog stanja (*vide infra*), kao odlučujućeg za konzistentnost procjene novorođenčeta. Uz kvalitativan opis patoloških znakova i neuroloških sindroma uveo je i kvantitativnu ocjenu u smislu bodovanja pojedinih znakova, te koncept optimalnog odgovora - u odnosu na ranije normalne/abnormalne kategorije. Međutim, ova metoda se i dalje temelji na evaluaciji klasičnih refleksa i manje je bihevioralno orijentirana u odnosu na metode koje su se kasnije pojavile.
- b.) **Metoda po Brazeltonu** (eng. *Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale*, BNBAS) napušta koncept po kojem se sposobnosti novorođenčeta ograničavaju na subkortikalni nivo. Novorođenče se promatra kao kompleksno organizirano, sposobno za obranu od negativnih vanjskih utjecaja i kontrolirani motorički i autonomni odgovor na druge važne vanjske podražaje koji su neophodni za njegov motorički, emocionalni, socijalni i kognitivni razvoj. Ocjenjuje se 20 refleksnih i 27 bihevioralnih odgovora, procjena se temelji na trenutnom stanju budnosti novorođenčeta.
- c.) **Metoda po Dubowitz / Ballardu** (eng. *Dubowitz/Ballard Maturational Assessment*) kombinira neurološke i neurobihevioralne aspekte metoda po *Parmelee, Saint-Anne Dargassies* i *Brazeltonu*. Ova metoda ima prvenstvenu kliničku primjenu u procjeni gestacijske dobi neurološkim pregledom. Ocjenjuju se 33 specifična odgovora u četiri glavna područja: habituacija (odgovor na

ponavljane svjetlosne i zvučne podražaje), pokreti i tonus, refleksi i neurobihevioralni aspekti.

- d.) **Metoda po Amiel-Tison** (eng. *Amiel Tison Neurological Assessment*, ATNA) je proizašla iz istraživanja maturacije središnjeg živčanog sustava (SŽS). Ova istraživanja su omogućila bolje razumijevanje opažanja kod neonatalnog kliničkog pregleda i shvaćanje uloge kortikospinalnog puta (96-100). U razvojnem smislu postoje dva sustava koja kontroliraju motoriku fetusa i novorođenčeta: subkortikalni (*tectum*, *formatio reticularis* i *nuclei vestibularis*) i kortikospinalni (motorni i premotorni *cortex*). Ovi sustavi imaju različite uloge – subkortikalni u posturalnoj kontroli protiv sile teže i kontroli tonusa fleksora gornjih ekstremiteta, a kortikospinalni u posturalnoj kontroli donjih ekstremiteta. Vrijeme maturacije ova dva sustava je različito. Kod subkortikalnog mijelinizacija se javlja rano, između 24. i 34. tjedna gestacije i napreduje u kaudocefaličnom smjeru. Mijelinizacija kortikospinalnog puta počinje kasnije, u 32. tjednu gestacije, brzo napreduje tijekom prve dvije godine života, a zatim se, značajno sporije, nastavlja do 12. godine života. U ovom sustavu mijelinizacija napreduje u cefalokaudalnom smjeru. ATNA se prvenstveno temelji na znakovima koji ovise o integritetu gornjih hemisferalnih struktura - kao što su aktivni i pasivni tonus, budnost i obim glave, u odnosu na znakove koji ovise o funkciji moždanog stabla - kao što su primitivni refleksi i pasivni tonus fleksora na ekstremitetima. ATNA je jednostavna i lako reproducibilna metoda, omogućava praćenje cerebralnog oštećenja u vremenskome slijedu - jer je primjenljiva do dobi od 6 godina života - i zbog toga je pogodna za dugotrajno neurološko praćenje (eng. *follow-up*), što mnoge druge metode nisu. Pregled se sastoji u mjerenju opsega glave,

pregleda šavova lubanje, uspostavi vidnog kontakta, socijalne interakcije, refleksa sisanja, kontroli podizanja u sjedeći položaj i obratno, procjeni pasivnog tonusa miškulature trupa i ekstremiteta, kontroli položaja palčeva i prstiju izvan šake, te autonomne kontrole tijekom pregleda. Kako bi se precizno definirao odgovor novorođenčeta, primjenjuje se bodovna skala od tri stupnja: 1 – normalno, 2 – blago premećeno, 3 – abnormalno. Rezultati se upisuju u standardizirani obrazac za ukupno 10 pregleda tijekom prvih šest godina života (četiri pregleda u prvih 12 mjeseci života - svaka tri mjeseca; dva pregleda od 13. do 24. mjeseca života – svakih šest mjeseci; četiri pregleda do kraja šeste godine života – jednom godišnje). Obrazac se sastoji od pet dijelova. Prvi dio sadrži opće podatke. U slijedeća tri dijela grupiraju se rezultati pregleda obavljenih u određenim dobnim rasponima: od 1. do 9. mjeseci (pregledi I, II, III), od 10. do 24. mjeseca (pregledi IV, V, VI), od 3. do 6. godina (pregledi VII, VIII, IX, X). U posljednjem dijelu obrasca zbrojno se prikazuju rezultati dotadašnjih pregleda što omogućava klasifikaciju neurološkog nalaza djeteta u jednu od četiri kategorije: bez neurološkog oštećenja, blago, umjereno ili teško neurološko oštećenje. Budući da su procesi maturacije mozga najdinamičniji tijekom prve godine života, neurološki profil u prvoj godini života najčešće odgovara krajnjem neurološkom ishodu, dok se kasnijim pregledima prati slijedi li dijete taj neurološki profil, te kakvi su učinci terapijskih intervencija na neurološki ishod djeteta (93).

Na neurološki ishod nakon prve godine života, uz terapijske intervencije utječu:

1. funkcionalne posljedice postojećih neuroloških oštećenja,
2. ortopedske posljedice postojećih neuroloških oštećenja,

3. pridruženost nevoljnih pokreta i distonije koji utječu na voljne pokrete,
4. pridruženost ostalih oštećenja koja se ne odnose na motoriku kao što su npr. poremećaji komunikacije, govora, vida i sluha,
5. konvulzije (93).

U Dodatku je prikazan dio ATNA testa koji se odnosi na preglede u prvoj godini života.

2. HIPOTEZA

Težina akutnog oštećenja bubrežne funkcije izazvanog hipoksijom u donešene novorođenčadi može biti pokazatelj njihova neurološkog ishoda.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- **Glavni cilj** ovog istraživanja bio je utvrditi korelaciju između težine akutnog bubrežnog oštećenja izazvanog PA kod donešene novorođenčadi i rezultata njihove neurološke procjene tijekom prve godine života.
- **Drugi specifični ciljevi** ovog istraživanja su bili:
 - utvrditi korelaciju između težine akutnog bubrežnog oštećenja izazvanog PA kod donešene novorođenčadi i:
 - a.) Apgar ocjene u 5. minuti,
 - b.) težine kliničke slike HIE po *Sarnatu* i *Sarnatu*,
 - c.) rezulta ultrasonografije bubrega/mozga;
 - utvrditi pojavnost i težinu rezidualnog bubrežnog oštećenja kod asfiktične novorođenčadi u dobi od 6. mjeseci života.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Etička razmatranja

Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta/povjerenstva Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu (14.11.2008./0305-31597) i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (23.02.2009./04-76/2009-86).

Roditelji su za svu novorođenčad dali pismeni informirani pristanak.

4.2. Ispitanici i protokol studije

Ovo je prospektivna longitudinalna kohortna studija provedena na 50 donešenih novorođenčadi sa perinatalnom asfiksijom i 50 neasfiktčnih donešenih novorođenčadi primljenih na Pedijatrijsku kliniku Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu u razdoblju od studenog 2009. do siječnja 2013. godine.

4.2.1. Ispitanici

Kriteriji za uključivanje u asfiktčnoj skupini su bili: rođenje u terminu (37. - 42. tjedna gestacije), Apgar ocjena u 5. minuti života < 7 i prisustvo barem jednog kriterija oštećenja organa zbog hipoksije:

- **Mozak:** HIE utvrđena kriterijima po *Sarnatu* i *Sarnatu*,
- **Bubrezi:** anurija/oligurija (diureza < 1 ml/kg/h) kroz 24 sata ili više i kreatinin u serumu > 100 μ mol/L; ili anurija/oligurija tijekom 36 sati; ili bilo koja vrijednost kreatinina > 125 μ mol/L; ili višekratna serijska mjerenja pokazuju postnatalno povećavanje vrijednosti kreatinina,
- **Kardiovaskularni sustav:** hipotenzija liječena inotropnim lijekovima dulje od 24 sata kako bi se krvni tlak održavao u normalnim granicama ili elektrokardiografski znakovi prolazne ishemije miokarda,
- **Pluća:** potreba respiracijske podrške s koncentracija kisika većom od 40% tijekom prva četiri sata života,
- **Jetra:** AST i/ili ALT > 100 IU/l bilo kada tijekom prvog tjedna života.

Kriteriji za uključivanje u kontrolnoj/neasfiktčnoj skupini su bili: rođenje u terminu (37. - 42. tjedna gestacije) i Apgar ocjena u 5. minuti života ≥ 7 .

Kriteriji za isključivanje u obje skupine su bili: prijevremeno rođenje (< 37. tjedana), kongenitalne malformacije, prirođene metaboličke bolesti, prirođene virusne ili protozoarne bolesti, hemoragični šok, septički šok, mekonijalna aspiracija, teška porođajna trauma.

4.2.2. Protokol studije

- Utvrđena je spolna struktura, srednja porođajna težina i srednja gestacijska dob u ispitivanim skupinama novorođenčadi.
- U sve asfiktčne novorođenčadi procijenjena je težina HIE po Sarnatu.
- U trećem danu života svoj novorođenčadi izmjereni su sljedeći parametri bubrežne funkcije: serumske vrijednosti kreatinina, β 2M, cistatina C i GFR (izračunata po *Schwartzovoj* formuli). Akutno postasfiktčno bubrežno oštećenje definirano je vrijednostima kreatinina, cistatina C, β 2M i GFR za više od dvije standardne devijacije iznad srednjih vrijednosti za dob i pol.
- Svoj novorođenčadi učinjen je USG bubrega, i to:
 - u prvom danu života ili na dan prijema – ovaj pregled je bio i eliminacioni za novorođenčad sa prirođenim greškama u razvoju bubrega,
 - u trećem danu života – radi utvrđivanja prisusutnosti morfoloških znakova akutnog oštećenja bubrega izazvanog asfiksijom.
- Utvrđena je korelacija USG bubrega i parametara bubrežne funkcije.
- Svoj novorođenčadi učinjen je USG mozga, i to:
 - u asfiktčnoj skupini, u: prvom danu života ili na dan prijema, trećem, sedmom i tridesetom danu života
 - u neasfiktčnoj skupini, u: prvih sedam dana života.

- Utvrđena je korelacija između USG mozga i parametara bubrežne funkcije.
- Sva novorođenčad podvrgnuta su ATNA neurološkoj procjeni, i to u: prvom (0 - 3 mjeseca), drugom (4 - 6 mjeseci), trećem (7 - 9 mjeseci) i četvrtom (10 - 12 mjeseci) tromjesečju života.
- Utvrđena je korelacija između rezultata neurološke procjene tijekom prve godine života i parametara bubrežne funkcije u asfikičnoj skupini novorođenčadi.
- Utvrđena je korelacija između rezultata neurološke procjene tijekom prve godine života i Apgar ocjene u 5. minuti, težine HIE i ultrasonografije bubrega/mozga u asfikičnoj skupini novorođenčadi.
- Da bi se utvrdila pojavnost rezidualnog bubrežnog oštećenja, asfikičnoj novorođenčadi su u dobi od 6. mjeseci života ponovo izmereni parametri bubrežne funkcije i urađen USG bubrega.

4.1.1. Laboratorijske analize i ultrasonografija

Svi biokemijski parametri korišteni u studiji učinjeni su u biokemijskom laboratoriju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Za određivanje vrijednosti kreatinina korištena je Jaffe reakcija na uređaju *Dimension Xpand Plus* (Siemens, 2008), a za određivanje vrijednosti cistatina C i $\beta 2M$ imunoturbidometrijski esej na uređaju *Laser Nephelometer Analyser II* (Dade Behring, 1990). Ultrasonografski pregledi su obavljani na *LOGIQ C2* (General Electric, SAD) uređaju s konveksnom sondom od 5 MHz koja ima mogućnost 2D prikaza.

4.2.3. Statističke metode

Za statističku analizu prikupljenih podataka korišten je računalni program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), verzija 17.0 (Tusa, OK, USA, 2008). Ovisno o primjenjenim skalama mjerenja (ordinalne ili omjerne) i oblicima utvrđenih distribucija za pojedine varijable (simetrične/ asimetrične) te o (ne)homogenosti rezultata u analiziranim skupinama, za testiranje statističkih značajnosti razlika između asfiktčne i kontrolne skupine korišteni su: *Mann-Whitney U-test* (kao neparametrijski postupak), *Studentov t-test* (kao parametrijski postupak), te koeficijenti korelacije - *Spearmanov ρ* i *Pearsonov r* - za utvrđivanje stupnja povezanost između pojedinih varijabli (kao neparametrijski, odnosno parametrijski postupak). Za testiranje značajnosti razlika u visini koeficijenata korelacije između pojedinih varijabli korišten je *Hotellignov t-test* prema formuli:

$$t = (r_{xx} - r_{yy}) \sqrt{\frac{(N-3)(1+r_{xy})}{2(1-r_{xy}^2-r_{xz}^2-r_{yz}^2-r_{xy}r_{xz}r_{yz})}}$$

Razlika između koeficijenata korelacije se smatrala značajnom ako je $p < 0.05$.

5. REZULTATI

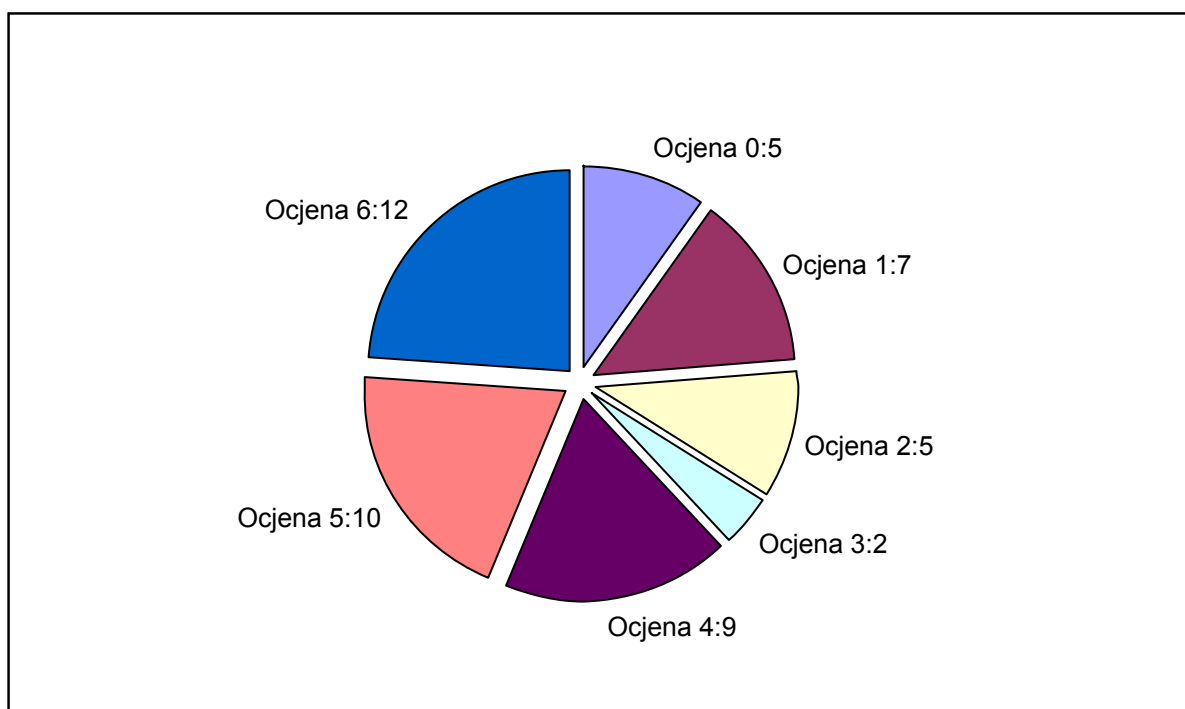
5.1. Struktura ispitivanih skupina po spolu, gestacijskoj dobi,

Apgar ocjeni u 5. minuti i težini HIE

Od 100 novorođenčadi uključenih u istraživanje, 59% su bili muškog, a 41% ženskog spola. Skupine asfiktčne i neasfiktčne novorođenčadi se nisu statistički znakovito razlikovale po spolu (muško/žensko, M/Ž), srednjoj porođajnoj masi (eng. *mean birth weight*, MBW) i gestacijskoj dobi (eng. *gestational age*, GA) (M/Ž: 29/21 vs. 30/20; MBW: $3474 \pm 606,09$ vs. 3456 ± 455 g; GA: $39,4 \pm 1,3$; $39,1 \pm 1,1$).

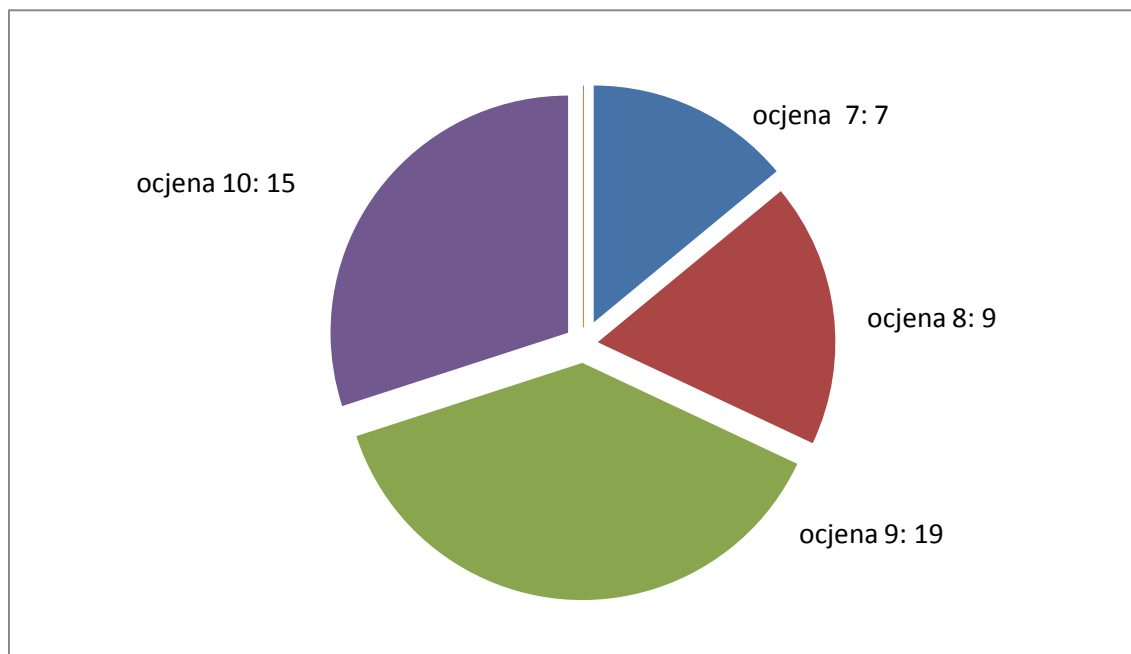
Apgar ocjenu u 5. minuti je bila 0 - 3 kod 19 (38%), a 4 – 6 kod 31 (62%) novorođenčadi u asfiktčnoj skupini (**Slika 3.**).

Slika 3. Apgar ocjene u 5. minuti života u asfiktčnoj skupini novorođenčadi



Apgar ocjenu u 5. minuti je bila 7 kod 7 (14%), a 8 - 10 kod 43 (86%) novorođenčadi u neasfiktichnoj skupini (**Slika 4.**).

Slika 4. Apgar ocjene u 5. minuti života u neasfiktichnoj skupini novorođenčadi



Rezultati ocjene težine HIE po Sarnatu i Sarnatu u asfiktichnoj skupini prikazani su u **Tablici 8.**

Tablica 8. Ocjena težine HIE po Sarnatu i Sarnatu u asfiktichnoj skupini novorođenčadi

| Kategorija po Sarnat-u | Broj | % |
|------------------------|------|-------|
| 1 | 20 | 40,0 |
| 2 | 12 | 24,0 |
| 3 | 18 | 36,0 |
| Ukupno | 50 | 100,0 |

5.2. Vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj i neasfiktichnoj skupini novorođenčadi

Srednje vrijednosti serumskog kreatinina, β 2M, cistatina C u trećem danu života u asfiktichnoj i neasfiktichnoj skupini prikazane su u **Tablici 9**.

Tablica 9. Srednje vrijednosti parametara bubrežne funkcije u asfiktichnoj i neasfiktichnoj skupini u trećem danu života

| | Kreatinin (mg/dL) | β 2M (mg/L) | Cistatin C (mg/L) |
|-----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| Asfiktichna skupina | 1,13 | 3,92 | 1,53 |
| Neasfiktichna skupina | 0,66 | 1,52 | 0,99 |

Uspoređivanjem skupina asfiktichne i neasfiktichne novorođenčadi po ovim vrijednostima utvrđena je statistički znakovita razlika ($p < 0,001$) (**Tablica 10.**).

Tablica 10. Uspoređivanje asfiktčne i neasfiktčne skupine novorođenčadi prema srednjim vrijednostima serumskog kreatinina, β 2M i cistatina C u trećem danu života (*Mann-Whitney U - test*)

| | | N | M | s | Srednji rang | Mann-Whitney | Z | P |
|------------|---------------------|----|------|------|--------------|--------------|-------|------|
| Kreatinin | Asfiktčna skupina | 50 | 1,13 | 0,36 | 70,68 | 241,00 | -6,96 | 0,00 |
| | Neasfiktčna skupina | 50 | 0,66 | 0,03 | 30,32 | | | |
| β 2M | Asfiktčna skupina | 50 | 3,92 | 1,47 | 75,50 | 0,00 | -8,63 | 0,00 |
| | Neasfiktčna skupina | 50 | 1,52 | 0,02 | 25,50 | | | |
| Cistatin C | Asfiktčna skupina | 50 | 1,53 | 0,22 | 74,08 | 71,00 | -8,13 | 0,00 |
| | Neasfiktčna skupina | 50 | 0,99 | 0,20 | 26,92 | | | |

Srednja vrijednost GFR u trećem danu života u asfiktčnoj skupini bila je 22,08 ml \pm 6,66 ml/min/1,73 m² što je znakovito niže nego u neasfiktčnoj skupini sa srednjom GFR od 35,42 ml \pm 2,26 ml/min/1,73 m² (p<0,001) (**Tablica 11.**).

Tablica 11. Uspoređivanje asfiktčne i neasfiktčne skupine novorođenčadi prema srednjoj vrijednosti GFR u trećem danu života (*T-test*)

| | N | M | S | t | Df | P |
|-----------------------|----|-------|------|--------|----|------|
| Skupina sa hipoksijom | 50 | 22,08 | 6,66 | -13,41 | 98 | 0,00 |
| Kontrolna skupina | 50 | 35,42 | 2,26 | | | |

Može se zaključiti da je između skupina postojala statistički znakovita razlika u svim parametrima bubrežne funkcije koje smo pratili (kreatinin, cistatin C, β 2M, GFR).

5.3. Korelacije između Apgar ocjene u 5. minuti i parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini

Korelacije između Apgar ocjene u 5. minuti i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini bile su statistički znakovite na nivou 99% (svi $p < 0,01$) - što je Apgar ocjena bila niža, vrijednosti kreatnina, β 2M i cistatina C su bile više, a GFR je opadala (**Tablica 12.**).

Tablica 12. Korelacije između Apgar ocjene u 5. minuti i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini novorođenčadi (*Pearsonov r*)

| | Kreatinin (mg/dL) | β 2M (mg/L) | Cistatin C (mg/L) | GFR (ml/min/1,73m ²) |
|---------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Apgar score u 5-oj minuti | -0,90** | -0,91** | -0,97** | 0,80** |

** $p < 0,01$

5.4. Korelacije između težine HIE i parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini

Korelacije između ocjene težine HIE po *Sarnatu* i *Sarnatu* i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini bile su statistički znakovite na nivou 99% (svi $p < 0,01$) - što je klinička slika HIE bila teža, vrijednosti kreatnina, β 2M i cistatina C su bile više, a GFR je opadala (**Tablica 13.**).

Tablica 13. Korelacije između ocjene težine HIE po *Sarnatu* i *Sarnatu* i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini novorođenčadi (*Spearmanov ρ*)

| | Kreatinin (mg/dL) | β2M (mg/L) | Cistatin C (mg/L) | GFR (ml/min/1,73m2) |
|-----------------------------|----------------------|------------|----------------------|------------------------|
| Klasifikacija po Sarnatu | 0,81** | 0,76** | 0,77** | -0,75** |

**p<0,01

5.5. Rezultati ultrasonografije bubrega u trećem danu života

Hipoksične promjene na bubregu nađene su kod 42 (84%) novorođenčeta iz asfiktichne skupine, dok su sva novorođenčad iz neasfiktichne skupine imala uredan USG bubrega (**Tablica 14.**).

Tabela 14. Rezultati USG bubrega u asfiktichnoj skupini novorođenčadi u trećem danu života

| | Asfiktichna skupina (N=50) | |
|--|----------------------------|-------|
| | Broj | % |
| Uredan | 8 | 16,0 |
| Diskretna hiperehogenost parenhima bubrega | 12 | 24,0 |
| Hiperehogenost parenhima bubrega, nejasna kortikomedularna diferencijacija | 30 | 60,0 |
| Ukupno | 50 | 100,0 |

5.6. Rezultati ultrasonografije mozga

Tijekom prvog mjeseca života USG pregledom nađeni su znaci konzistentni sa HIE kod 34 (68%) novorođenčadi iz asfiktčne skupine (**Tablica 15.**).

USG mozga urađen tijekom prvih sedam dana života bio je uredan kod sve novorođenčadi iz neasfiktčne skupine.

Tablica 15. Rezultati USG mozga tijekom prvog mjeseca života u asfiktčnoj skupini novorođenčadi

| | Asfiktčna skupina (N=50) | |
|--------|--------------------------|-------|
| | Broj | % |
| Uredan | 16 | 32,0 |
| HIE | 34 | 68,0 |
| Total | 50 | 100,0 |

5.7. Korelacije između nalaza ultrasonografije bubrega/mozga i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života asfiktčnoj skupini

Korelacije između USG nalaza bubrega/mozga i vrijednosti parametara bubrežne funkcije bile su statistički znakovite na nivou od 99% (svi $p < 0,01$) (**Tablica 16.**). Asfiktčna novorođenčad sa pojačanom **ehogenosti** bubrežnog parenhima i/ili nejasnom kortikomedularnom diferencijacijom imala su više razine kreatinina, $\beta 2M$, cistatina C te manju GFR u odnosu na asfiktčnu novorođenčad sa urednim nalazom USG bubrega. Također, asfiktčna novorođenčad sa USG slikom mozga koja

odgovara HIE imala su više razine kreatinina, β 2M, cistatina C te manju GFR u odnosu na asfikičnu novorođenčad sa urednim USG nalazom mozga.

Tablica 16. Korelacija između USG nalaza bubrega/mozga i parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfikičnoj skupini novorođenčadi (*Pearsonov r*)

| | Kreatinin (mg/dL) | β 2M (mg/L) | Cistatin C (mg/L) | GFR (ml/min/1,73 m ²) |
|-------------|----------------------|-------------------|----------------------|---|
| USG bubrega | 0,58** | 0,55** | 0,61** | -0,54** |
| USG mozga | 0,62** | 0,58** | 0,59** | -0,65** |

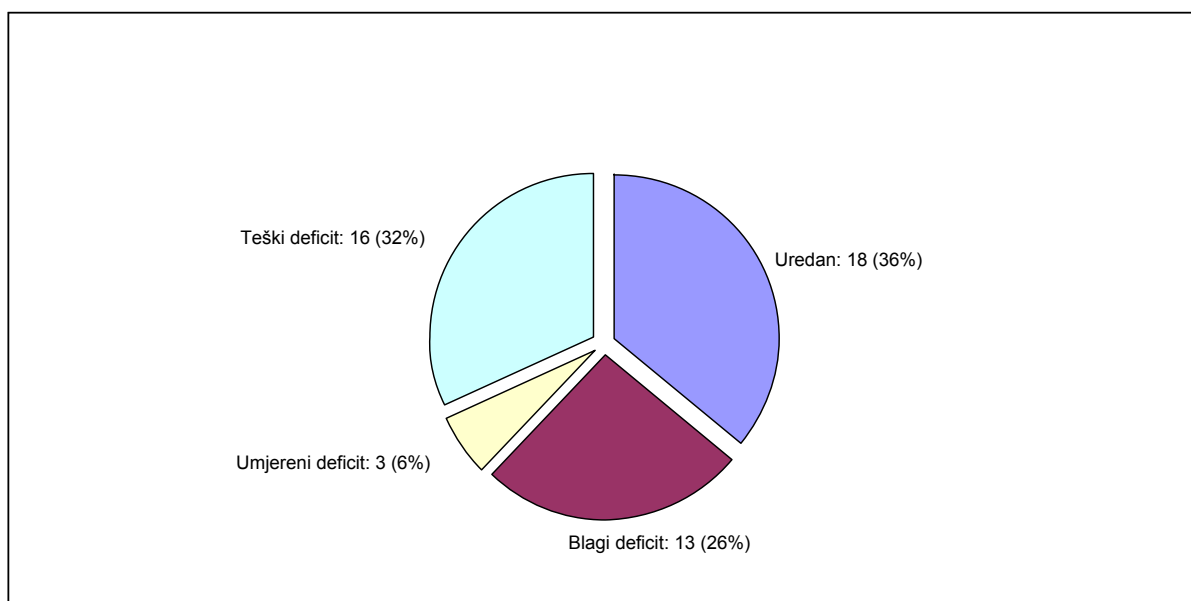
**p<0,01

5.8. Rezultati neurološkog praćenja ATNA testom tijekom prve godine života

Tijekom perioda praćenja u asfikičnoj skupini, tri dojenčeta koja su imala teški deficit u novorođenačkom periodu, prešla su u kategoriju umjerenog deficita, jedno iz umjerenog u blagi i dva iz kategorije blagog deficita u kategoriju normalnog nalaza. Dojenčad iz asfikične skupine koja su imala uredan nalaz u novorođenačkom period, imala su ga i na kraju prve godine života.

Na kraju perioda praćenja, u dobi od jedne godine života, 32 (64%) novorođenčadi iz asfikične skupine nije imalo uredan ATNA test (**Slika 5.**).

Slika 5. Rezultati neurološke procjene ATNA testom na kraju prve godine života u asfikičnoj skupini novorođenčadi



Sva novorođenčad/dojenčad iz neasfikične skupine su imala uredan ATNA test tijekom cijelog perioda praćenja.

5.9. Korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfikičnoj skupini

Korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine života i parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfikičnoj skupini bile su statistički znakovite na nivou od 99% (svi $p < 0,01$) - izraženiji deficit na ATNA testu značio je višu razinu kreatinina, $\beta 2M$, cistatina C te nižu GFR (**Tablica 17.**).

Tablica 17. Korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine i parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfikičnoj skupini novorođenčadi (*Pearsonov r*)

| | Kreatinin (mg/dL) | β2M (mg/L) | Cistatin C (mg/L) | GFR (ml/min/1,73m ²) |
|------|----------------------|------------|----------------------|-------------------------------------|
| ATNA | 0,84** | 0,87** | 0,93** | -0,77** |

**p<0.01

Uspoređivanjem razlika u koeficijentima korelacije između rezultata ATNA testa i pojedinih parametara bubrežne funkcije, po formuli:

$$t = (r_{xx} - r_{yz}) \sqrt{\frac{(N-3)(1+r_{xy})}{2(1-r_{xy}^2 - r_{xz}^2 - r_{yz}^2 + 2r_{xy}r_{xz}r_{yz})}}$$

dobili smo rezultate prikazane u **Tablici 18.**

Tablica 18. Uspoređivanje znakovitosti razlika u koeficijentima korelacije između rezultata ATNA testa i pojedinih parametara bubrežne funkcije

| Znakovitost razlike koeficijenata korelacije: ATNA - Kreatinin vs. ATNA - β2M | | | | |
|--|-------------|-------|----|-------|
| | r (sa ATNA) | T | df | P |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,84 | -0,03 | 47 | >0,05 |
| β2M (mg/L) | 0,87 | | | |
| | | | | |
| Znakovitost razlike koeficijenata korelacije: ATNA - Kreatinin vs. ATNA - Cistatin C | | | | |
| | r (sa ATNA) | T | df | P |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,84 | -4,43 | 47 | <0,01 |
| Cistatin C (mg/L) | 0,93 | | | |
| | | | | |

| Znakovitost razlike koeficijenata korelacije: ATNA - Kreatinin vs. ATNA – GFR | | | | |
|---|-------------|-------|----|-------|
| | r (sa ATNA) | T | df | P |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,84 | 10,87 | 47 | <0,01 |
| GFR (ml/min/1,73m ²) | -0,77 | | | |
| | | | | |
| Znakovitost razlike koeficijenata korelacije: ATNA - β 2M (mg/dL) vs. ATNA - Cistatin C | | | | |
| | r (sa ATNA) | T | df | P |
| β 2M (mg/L) | 0,87 | -3,16 | 47 | <0,01 |
| Cistatin C (mg/L) | 0,93 | | | |

Koeficijent korelacije cistatina C sa ATNA testom je statistički znakovito veći (na nivou od 99%) od koeficijenata korelacije između drugih parametara funkcije bubrega (kreatinin, β 2M i GFR) i ATNA testa.

Koeficijent korelacije GFR sa ATNA testom je statistički znakovito niži (na nivou značajnosti od 99%) od koeficijenata korelacije između drugih parametara funkcije bubrega (kreatinin, β 2M, cistatin C) i ATNA testa.

Između koeficijenata korelacije ATNA testa i kreatinina, odnosno ATNA testa i β 2M nema statistički znakovite razlike.

5.10. Korelacija između rezultata ATNA testa i Apgar ocjene u 5.

minuti, težine HIE i ultrasonografije bubrega/mozga u

asfiktichnoj skupini

Korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine života i Apgar ocjene u 5-oj minuti, težine HIE i USG bubrega/mozga u asfiktichnoj skupini bile su statistički znakovite na nivou od 99% (svi $p < 0,01$) (**Tablica 19.**).

Što je Apgar ocjena u 5-oj minuti bila niža, klinička slika HIE teža, te ako su bili prisutni USG znaci hipoksičnog oštećenja bubrega/mozga, deficit na ATNA testu bio je težeg stupnja.

Tablica 19. Korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine života i Apgar ocjene u 5. minuti, težine HIE te USG bubrega/mozga u asfiktichnoj skupini novorođenčadi

| | Apgar ocjena u 5. minuti | Ocjena težine HIE po <i>Sarnatu</i> i <i>Sarnatu</i> | USG mozga | USG bubrega |
|------|--------------------------|--|-----------|-------------|
| ATNA | -0,94** | 0,76** | 0,75** | 0,66** |

** $p < 0.01$

Rezultati uspoređivanja ovih koeficijenata korelacije prikazani su u **Tablici 20.**

Tablica 20. Uspoređivanja koeficijenata korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine života i Apgar ocjene u 5. minuti, težine HIE te USG bubrega/mozga u asfikičnoj skupini novorođenčadi

| Znakovitost razlike koeficijenata korelacije: ATNA - kreatinin vs. ATNA - β 2M | | | | |
|--|------------------|--------|----|-------|
| | ρ (sa ATNA) | t | df | P |
| Apgar ocjena u 5. minuti | -0,94 | -18,04 | 47 | <0,01 |
| Ocjena težine HIE po <i>Sarnatu</i> i <i>Sarnatu</i> | 0,76 | | | |
| | | | | |
| Znakovitost razlike koeficijenata korelacije: ATNA -kreatinin vs. ATNA - Cistatin C | | | | |
| | ρ (sa ATNA) | t | df | P |
| Ocjena težine HIE po <i>Sarnatu</i> i <i>Sarnatu</i> | 0,76 | 0,19 | 47 | >0,05 |
| USG mozga | 0,75 | | | |
| | | | | |
| Znakovitost razlike koeficijenata korelacije: ATNA - kreatinin vs. ATNA – GFR | | | | |
| | ρ (sa ATNA) | T | df | P |
| Ocjena težine HIE po <i>Sarnatu</i> i <i>Sarnatu</i> | 0,76 | 1,48 | 47 | >0,05 |
| USG bubrega | 0,66 | | | |

Koeficijent korelacije između ATNA testa i težine HIE bio je statistički znakovito veći (na nivou od 99%) od korelacija koje ATNA test ima sa Apgar ocjenom u 5. minuti te USG bubrega/mozga.

S druge strane, koeficijenti korelacija koje ATNA test ima sa Apgar ocjenom u 5. minuti te USG bubrega/mozga se nisu statistički znakovito razlikovali (svi $p > 0,05$).

5.11. Vrijednosti parametara bubrežne funkcije i nalazi

ultrasonografije bubrega u asfiktichnoj skupini u dobi od 6

mjeseci života

U dobi od 6. mjeseci života sva novorođenčad iz asfiktichne skupine su imala uredne parametre bubrežne funkcije (**Tablica 21.**).

Tablica 21. Vrijednosti parametara bubrežne funkcije u asfiktichnoj skupini novorođenčadi u dobi od 6. mjeseci života

| | M | sd | Medijana | Min. | Max. | Skewness | Kurtosis |
|-------------------------------------|------|------|----------|------|------|----------|----------|
| Kreatinin (mg/dL) | 0,32 | 0,06 | 0,33 | 0,20 | 0,40 | -0,39 | -0,89 |
| β_2 M (mg/L) | 1,52 | 0,03 | 1,52 | 1,48 | 1,58 | 0,31 | -0,72 |
| Cistatin C (mg/L) | 1,17 | 0,17 | 1,18 | 0,75 | 1,73 | 0,07 | 1,62 |
| GFR (ml/min/1,73m ²) | 87 | 7 | 88 | 70 | 102 | -0,16 | -0,44 |

Također, sva novorođenčadi iz asfiktichne skupine imala su uredan USG bubrega u dobi od 6. mjeseci života.

6. RASPRAVA

Usprkos unaprijeđenju perinatalne njege u razvijenom svijetu asfiksija je uzrok perinatalnog mortaliteta. Osam do 15% svih slučajeva cerebralne paralize je izazvano asfiksijom. Činjenica jest da čak i kad su zadovoljeni svi kriteriji za perinatalnu asfiksiju, teško je sa sigurnošću postojeću kliničku sliku pripisati isključivo asfiksiji. Preegzistirajuće neurološko stanje fetusa može predisponirati abnormalni porod i/ili hipoksično-ishemijski inzult, stoga uvijek treba napraviti i pretrage za infekciju, metaboličke bolesti te kongenitalne malformacije.

U novorođenčadi koja su bila izložena u prvim danima života akutnom intrapartalnom hipoksično-ishemijskom inzultu takve jačine da rezultira dugoročnim neurološkim sekvelama, bez izuzetka prisutna je klinički prepoznatljiva encefalopatija. U tim slučajevima neuroprotektivne i druge terapijske mjere treba početi što ranije radi što boljšeg krajnjeg neurološkog ishoda. Radi toga je važno identificirati novorođenčad koja imaju visok rizik za HIE (106, 107). Mjerenjima hidroksibutirat dehidrogenaze, moždano-specifične kreatin kinaze, neuron-specifične enolaze, laktat dehidrogenaze, interleukina-6 i laktata i u serumu, urinu ili cerebrospinalnoj tekućini pokušalo se doći do markera za HIE i svaki od njih, u tom smislu, ima određeno značenje (108, 109, 110). Budući da mehanička ventilacija, sedacija i antikonvulzivna terapija često onemogućavaju kliničku procjenu težine neonatalne encefalopatije, cilj ovakvih studija jest pronalaženje biokemijskog parametra koji korelira sa HIE.

Osim navedenih biokemijskih mjerenja, postoji nekoliko neurofizioloških (12-kanalni konvencionalni EEG, monitoring moždane funkcije, vizualni i somatosenzorni evocirani potencijali), kliničkih (Apgar ocjena, dužina reanimacije, klasifikacija težine

HIE po *Sarnatu* i *Sanratu*) i radioloških tehnika (USG, CT, MRI) koje su proučavane s ciljem iskoristivosti u predikciji krajnjega neurološkog ishoda.

Ova istraživanja su vrlo važna liječnicima kojima mogućnost predikcije krajnjega neurološkog ishoda novorođenčeta pogođenog asfiksijom omogućava davanje valjanih savjeta i donošenje ispravnih zaključaka u vezi s nastavkom ili prekidom daljnjega liječenja, te pravilno usmjeravanje i korištenje terapijskih kapaciteta na najefikasniji način. Težina ozljede i krajnji neurološki ishod neizmjereno su važna pitanja i za roditelje koji trebaju informaciju o tome što će se događati s budućim razvitkom njihova djeteta.

Temeljni cilj ove disertacije je utvrditi uporabljivost parametara bubrežne funkcije u predikciji krajnjeg neurološkog ishoda kod novorođenčadi pogođenih asfiksijom.

Imajući u vidu vulnerabilnost bubrega na hipoksiju, zbog čega je, kod neonatalnog postasfiktičnog sindroma, bubreg drugi najčešće zahvaćeni organ (poslije mozga), pretpostavili smo da težina akutnog bubrežnog oštećenja izazvanog PA kod donešene novorođenčadi može biti rani prediktor neurološkog ishoda.

Relativno se mali broj studija bavio istraživanjem bubrežne funkcije nakon perinatalnog ishemičnog inzulta, ali zapravo nije ni bilo velikih multicentričnih studija na ovu temu. Istraživanja su se, uglavnom, bavila utvrđivanjem korelacije težine i tipa oštećenja bubrežne funkcije sa Apgar ocjenom ili težinom HIE (88), uspoređivanjem asfiktične i neasfiktične novorođenčadi po vrijednostima parametara tubularne funkcije (111), ispitivanjem korisnosti ekskrecije tubularnih markera u predikciji akutnog bubrežnog zatajenja kod asfiktične novorođenčadi (112), utvrđivanjem profilaktičke uloge teofilina u reduciranju učestalosti i težine bubrežnog zatajenja kod terminske asfiktične novorođenčadi (113), te nefrosonografskim nalazom kod

asfiktične novorođenčadi (114). Nedostaci ovih istraživanja uočavaju se u tome što nisu provedena na homogenoj populaciji novorođenčadi te su korišteni različiti kriteriji za dijagnozu PA i bubrežnog zatajenja. Zbog toga je ove rezultate teško uspoređivati. Nijedno od ovih istraživanja nije pratilo novorođenčad u dužem vremenskom razdoblju niti ispitivalo korelaciju između težine akutnog postasfiktičnog poremećaja bubrežne funkcije i neurološkog ishoda, što je osnovna zadaća našeg istraživanja.

Naše istraživanje provedeno je na 100 novorođenčadi od čega je 50 imalo Apgar ocjenu u 5. minuti manju od 7 uz ispunjen jedan ili više kriterija oštećenja organa zbog hipoksije (asfiktična skupina), a 50 je imalo Apgar ocjenu u 5. minuti 7 i veću od 7. Iako je konsenzusom utvrđen kriterij za asfiksiju Apgar ocjena u 5. minuti 3 i manja (9), smatrali smo da je taj kriterij previše restriktivan, što potvrđuju i rezultati kliničkih istraživanja terapijske hipotermije s ciljem preveniranja moždanog oštećenja u novorođenčadi s HIE (npr. Apgar ocjena u 5. minuti je bila iznad 3 kod 27% ispitanika u jednoj studiji i veća od 5 kod 9% u drugoj) (115, 116). Osim toga, poštivanje tako oštrog kriterija za asfiksiju jako produljuje istraživanje. Radi toga smo u naše istraživanje uključili i novorođenčad s Apgar ocjenom u 5. minuti većom od 3, ali manjom od 7. Ispitivali smo samo donešenu novorođenčad, da bi isključili nezrelost bubrega kao faktor koji može utjecati na vrijednost pojedinih parametara bubrežne funkcije. Iz istog razloga smo isključili i novorođenčad sa drugim osobitostima koje potencijalno, neovisno o asfiksiji, mogu alterirati bubrežnu funkciju (kongenitalne malformacije uključujući i manje dizmorfije čije značenje nije poznato, prirođene metaboličke bolesti, prirođene virusne ili protozoarne bolesti, te znakove hemoragičnog/septičnog šoka, mekonijalne aspiracije ili teške porođajne traume). Osim serumskih vrijednosti kreatinina, koji se kod oštećene bubrežne funkcije nagomilava, te GFR čija vrijednost pada, mjerili smo serumske vrijednosti dva nisko

molekularna proteina- β 2M i cistatina C, koji se slobodno filtriraju u glomerulima i, u normalnim uvjetima, gotovo potpuno reapsorbiraju i metaboliziraju u tubulima. Cistatin C i β 2M su pouzdani indikatori bubrežne funkcije i kod novorođenčadi, posebno tijekom prvoga tjedna života, budući da nema transplacentarnog prijelaza i da imaju stabilne vrijednosti od trećeg dana života, kada smo i vršili mjerenja. S druge strane, kreatinin u serumu novorođenčeta u prvim danima odražava vrijednosti u majčinoj krvi, a osim o bubrežnoj ekskreciji ovisi i o metabolizmu i produkciji. Mjerenjima u trećem danu života, izbjegli smo utjecaj vrijednosti kreatinina u serumu majke na dobijene rezultate. Pri utvrđivanju GFR, koja je najpouzdaniji pokazatelj bubrežne funkcije, da bi smo izbjegli skupljanje 24-satnog urina koje je tehnički teško izvesti kod novorođenčeta, GFR smo izračunavali korištenjem *Schwartz*-ove formule (91, 92). Pored ovih biokemijskih mjerenja, koja odražavaju bubrežnu funkciju, ultrasonografski smo pratili promjene na bubrežnom parenhimu. Istodobno, kod asfiktične novorođenčadi utvrđena je težina kliničke slike HIE po *Sarnatu* i *Sarnatu*. U neasfiktičnoj skupini je tijekom prvih sedam dana života učinjen ultrasonografski pregled mozga, a u asfiktičnoj je svoj novorođenčadi praćen ultrasonografski nalaz na mozgu tijekom prvog mjeseca života. Neurološka procjena po Amiel-Tison je vršena u tromjesečnim intervalima tijekom prve godine života. Odabrali smo neurološku procjenu po Amiel-Tison jer je to standardizirana metoda koja ima veliku primjenljivost u praćenju neurološkog statusa djece tijekom boravka i nakon otpusta iz jedinica neonatalne intenzivne njege (eng. *Neonatal Intensive Care Unit*, NICU) i vrlo je često korištena u kliničkim istraživanjima neurološkog ishoda. Glavni razlog za to je senzitivnost metode u probiru neurorizične djece. Osim toga, ovu metodu neurološke procjene mogu, uz kratku obuku, obavljati neonatolozi, a ne isključivo neuropedijatri, nije potrebna posebna oprema, a pregled traje kratko, 5-10 minuta.

Naša studija je pokazala da je razlika između asfiktčne i neasfiktčne skupine u vrijednostima parametara bubrežne funkcije statistički znakovita (GFR: $22,08 \pm 6,66$ vs. $35,42 \pm 2,26$ ml/min/1,73m² ; kreatinin: 1,13 vs. 0,66 mg/dl; β 2M 3,92 vs. 1,52 mg/l; cistatin C: 1,53 vs. 0,99 mg/l) ($P < 0,001$) - akutno bubrežno oštećenje izazvano perinatalnom asfiksijom uvjetuje porast serumskog kreatinina, β 2M i cistatina C i pad GFR.

Korelacije između parametara bubrežne funkcije i Apgar ocjene u 5. minuti te težine HIE u asfiktčnoj skupini novorođenčadi bile su statistički znakovite ($p < 0,01$). Dakle, što je Apgar ocjena u 5. minuti bila niža ili klinička slika HIE teža, vrijednosti kreatinina, β 2M i cistatina C su bile više, a GFR niža. Također, novorođenčad sa postasfiktčno izmjenjenim USG nalazom na mozgu/bubrezima imala su više vrijednosti kreatinina, β 2M i cistatina C, a nižu GFR.

Asfiktčna i neasfiktčna skupina su se statistički znakovito razlikovale u rezultatima ATNA testa tijekom prve godine života. Sva djeca iz neasfiktčne skupine su imala uredan ATNA test na svim pregledima tijekom prve godine života, a samo 36% djece iz asfiktčne skupine je imalo takav rezultat ($p < 0,01$).

Korelacija parametara bubrežne funkcije sa rezultatima ATNA testa u asfiktčnoj skupini je bila statistički znakovita. Izraženiji deficit na ATNA je značio višu razinu kreatinina, β 2M, cistatina C te nižu GFR ($p < 0,01$). Time smo potvrdili našu hipotezu. Od navedenih parametara bubrežne funkcije najveći stupanj povezanosti sa rezultatima ATNA testa je imao cistatin C, a najmanji GFR.

Rezultate ATNA testa korelirali smo i sa Apgar ocjenom. Ranije je niska Apgar ocjena, praktično, korištena kao isključivi i dovoljan kriterij asfiksije. Današnji je stav da se dijagnoza asfiksije ne može temeljiti samo na Apgar ocjeni, niska Apgar ocjena je sugestivan, ali ne i specifičan kriterij asfiktčnog inzulta i nije dobar prediktor

neurološkog ishoda (117, 118). Međutim, u našoj studiji je korelacija između Apgar ocjene u 5. minuti i rezultata ATNA testa na kraju prve godine života bila statistički znakovita ($p < 0,01$). Ovaj rezultat se ne suprotstavlja navedenoj činjenici da Apgar ocjena nije dobar prediktor neurološkog ishoda, nego je vjerojatno posljedica toga što Apgar ocjena nije bila jedini kriterij asfiksije u našem istraživanju. Novorođenčad iz asfiktične skupine pored niske Apgar ocjene ispunjavala su i jedan ili više kriterija za oštećenje organa zbog asfiksije. Osim toga, postavljenim kriterijima za isključivanje izbjegli smo uključivanje novorođenčadi sa drugim stanjima, koja pored asfiksije mogu uvjetovati nisku Apgar ocjenu. Na taj način je povećana specifičnost Apgar ocjene, a vjerojatnost pogrešne dijagnoze asfiksije, zapravo, svedena je na minimum.

Statistički znakovitu korelaciju sa rezultatima ATNA testa su imali i težina HIE i rezultati USG mozga/bubrega. Od navedenih (Apgar ocjena, klasifikacije težine HIE po *Sarnatu* i *Sarnatu*, USG mozga/bubrega), statistički znakovito najveći je bio koeficijent korelacije između ATNA testa i stupnja težine HIE. Ovakav rezultat je očekivan, jer i druga istraživanja pokazuju da po *Sarnatu* i *Sarnatu* procenjen stupanj težine HIE dobro korelira sa konačnim neurološkim ishodom (119-121).

U dobi od 6 mjeseci života, sva novorođenčad iz asfiktične skupine, su imala uredne parametre bubrežne funkcije, što pokazuje da se radilo o akutnom, tranzitornom poremećaju bubrežne funkcije. Ovo potvrđuju i rezultati drugih studija (88). Bubrežna funkcija se oporavlja zbog kompenzatorne hipertrofije rezidualnih nefrona kojom se funkcionalno nadoknađuje redukovan broj nefrona izazvan asfiksijom. Međutim, postoje i studije koje pokazuju da, nakon perinatalnog asfiktičnog inzulta, postoji određeno rezidualno oštećenje bubrežne funkcije. U ovim istraživanjima bubrežna funkcija je ispitivana suptilnijim parametrima i na dulje vremensko razdoblje. Na primjer, Brochieback (122) je našao kako čak do 40%

preživjelih ima smanjen klirens kreatinina, renalnu tubularnu acidozu ili poremećaj koncentracije urina. Naše istraživanje nije imalo za cilj utvrđivanje dugoročne prognoze bubrežne funkcije nakon perinatalnog asfikičnog inzulta, i zbog toga nismo mjerili parametare koji bi mogli otkriti suptilnije poremećaje u dobi od 6. mjeseci života; nismo ispitivali rezidualnu bubrežnu tubularnu funkciju, krvni tlak ili sposobnost koncentracije urina. Stoga ne možemo izvesti konačni zaključak u vezi s postojanjem ili stupnjem rezidualnog bubrežnog oštećenja nakon perinatalnog asfikičnog inzulta, ali s obzirom na to da postoje istraživanja koja upućuju na tu mogućnost, važno je istaknuti da je potreban oprez u davanju konačne prognoze bubrežne funkcije kod ove novorođenčadi.

Zaključno, važnost je našega istraživanja u tome što je to prvo istraživanje koje je koreliralo težinu akutnog poremećaja bubrežne funkcije sa neurološkim ishodom u dobi od jedne godine života. Pokazali smo da ispitivani parametri bubrežne funkcije imaju statistički značajnu korelaciju sa neurološkim ishodom u dobi od jedne godine života, i da, kao takvi, mogu biti prediktor tog ishoda. Premda konačnu dijagnozu cerebralne paralize nije moguće postaviti prije kraja druge godine života, činjenica je da dijete uglavnom prati neurološki profil utvrđen tijekom prve godine života (99-105), i zbog toga je razumno pretpostaviti da stupanj akutnog poremećaja bubrežne funkcije dobro korelira i sa definitivnim neurološkim ishodom u dobi od 2 godine života.

Rezultati našeg istraživanja imaju izravni klinički značaj zbog nekoliko razloga: Ispitivani parametri bubrežne funkcije (kreatinin, β 2M, cistatin C i GFR-po Schwartz-ovoj formuli) su relativno jeftini laboratorijski testovi kojima se već u trećem danu života može selekcionirati novorođenčad sa rizikom od neurološkoga oštećenja. Novija istraživanja su pokazala da kod novorođenčadi koja su preživjela asfikični

inzult, čak i ako ne razviju umjerenu ili tešku HIE, u kasnijem životu se mogu javiti bihevioralni problemi u školi ili niži koeficijent inteligencije (123), što potiče pitanje da li svoj novorođenčadi iz ove skupine treba započeti neuroprotektivnu terapiju, a time i jesu li konsenzusom (9) postavljeni kriteriji za asfiksiju previše restriktivni. S obzirom na to, ima smisla tragati za biokemijskim markerom koji bi imao prediktivnu vrijednost za konačni neurološki ishod. U našem istraživanju krenuli smo od činjenice kako je nakon mozga, bubreg drugi organ najčešće pogođen asfiksijom, te da je težina oštećenja bubrega, mjerljiva kroz vrijednosti biokemijskih parametara, zapravo odgovarajuća pretrpljenom moždanom oštećenju koje se ne može mjeriti jednostavnim biokemijskim testovima. Dokazali smo da postoji statistički znakovita korelacija između stupnja bubrežnog oštećenja izazvanog asfiksijom i neurološkog ishoda na kraju prve godine života, pa se određivanje parametara bubrežne funkcije može koristiti, komplementarno s drugim metodama, u predikciji neurološkog ishoda nakon asfiktičnog inzulta.

7. ZAKLJUČCI

- Teška perinatalna asfiksija može izazvati akutno bubrežno oštećenje koje uvjetuje porast serumskog kreatinina, cistatina C i β 2M, te pad GFR.
- Porast serumskog kreatinina, cistatina C i β 2M, te pad GFR izmjeren u trećem danu života kod asfiktčne novorođenčadi ima znakovitu korelaciju sa neurološkim ishodom na kraju prve godine života ($p < 0,01$).
- Od navedenih parametara bubrežne funkcije najveći stepen povezanosti sa neurološkim ishodom na kraju prve godine života ima cistatin C, a najmanji GFR.
- Ispitivani parametri bubrežne funkcije su jeftini i širokodostupni laboratorijski testovi i s obzirom na ograničenja u dostupnosti drugih metoda u pojedinim bolničkim uvjetima, klinički značaj našeg istraživanja je što pokazuje da se, kao takvi, mogu koristiti u predikciji neurološkog ishoda nakon asfiktčnog inzulta.
- Osim sa vrijednostima parametara bubrežne funkcije u trećem danu života, neurološki ishod na kraju prve godine života ima znakovitu korelaciju i sa Apgar ocjenom u 5. minuti, težinom HIE i ultrasonografijom bubrega/mozga, a kada smo uspoređivali ove koeficijente korelacija pokazalo se da je korelacija znakovito najveća sa stupnjem težine HIE.
- Naše istraživanje nije pokazalo rezidualno bubrežno oštećenje nakon asfiktčnog inzulta u dobi od 6. mjeseci života. Međutim, s obzirom na studije koje su ispitivale bubrežnu funkciju kod asfiktčne novorođenčadi suptilnijim metodama, i koje ukazuju na tu mogućnost, potreban je oprez u davanju konačne prognoze bubrežne funkcije u ovoj skupini novorođenčadi.

8. SAŽETAK

Uvod: Rana predikcija neurološkog ishoda novorođenčeta pogođenog asfiksijom omogućava donošenje ispravnih odluka tijekom liječenja. Brojna istraživanja su ispitivala korisnost različitih biohemijskih markera iz seruma, urina ili cerebrospinalne tečnosti u predikciji neurološkog ishoda nakon perinatalne asfiksije. S obzirom da je, nakon mozga, bubreg drugi najčešće pogođen organ kod perinatalne asfiksije, postavili smo hipotezu da akutno oštećenje bubrežne funkcije izazvano hipoksijom u donešene novorođenčadi može biti pokazatelj njihova neurološkog ishoda.

Metode: Provedeno je prospektivno kliničko istraživanje na 50 donešnih novorođenčadi sa Apgar ocjenom u 5. minuti < 7 i kontrolnom skupinom od 50 donešenih novorođenčadi sa Apgar ocjenom u 5. minuti ≥ 7 . Bubrežna funkcija je procijenjena u trećem danu života mjerenjem serumskih vrijednosti kreatinina, cistatina C i beta-2 mikroglobulina ($\beta 2M$) i glomerularne filtracije (GFR). Svoj novorođenčadi je urađena ultrasonografija mozga/bubrega u ranim stadijima, i praćena su neurološkim testom po Amiel-Tisom tijekom prve godine života.

Rezultati: Srednja vrijednosti GFR je bila signifikantno niža u asfiktichnoj u odnosu na neasfiktichnu skupinu ($22,08 \pm 6,66$ ml/min/1,73m² vs. $35,42 \pm 2,26$ ml/min/1,73m²; $P < 0,001$), a srednje vrijednosti kreatinina, cistatina C i $\beta 2M$ su bile signifikano više (1,13 vs. 0,66 mg/dl; 3,92 vs. 1,52 mg/l; 1,53 vs. 0,99mg/l ; $P < 0,001$). U asfiktichnoj skupini rezultati ATNA testa tijekom prve godine života su imali statistički značajnu korelaciju parametrima bubrežne funkcije ($P < 0,01$). Korelacija između ATNA testa i Apgar ocjene u 5. minuti, težine HIE po Sarnatu i Sarnatu i ultrasonografije bubrega/mozga je, također, bila znakovita ($p < 0,01$).

Zaključak: Naša studija je pokazala značajnu korelaciju između akutnog postasfiktičnog poremećaja bubrežne funkcije i neurološkog ishoda na kraju prve godine života. Možemo zaključiti da kod novorođenčadi pogođenih perinatalnom asfiksijom određivanje parametara bubrežne funkcije u ranim stadijima može koristiti, komplementarno drugim metodama, u predikciji neurološkog ishoda.

9. SUMMARY

Hypoxic Renal Injury in Term Newborns as an Indicator of Neurological Outcome. Emina Hadžimuratović, 2013.

Background: Early prediction of neurological outcome after neonatal asphyxia is important for ensuring right medical decisions. Numerous studies investigated the usefulness of some biochemical markers in serum, urine or cerebrospinal fluid in predicting neurological outcome after perinatal asphyxia. Since kidney is, after brain, the second most often affected organ after perinatal asphyxia, we hypothesised that an acute postasphyxial renal injury in term newborn could indicate a neurological outcome.

Methods: We conducted a prospective clinical trial on 50 full-term newborns with 5-minute Apgar score < 7 and a control group of 50 full-term newborns with 5-minute Apgar score ≥ 7. Renal function was assessed on the third day of life by serum values of creatinine, cystatin C and β 2-microglobulin (β 2M) and glomerular filtration rate (GFR). All newborns had renal and brain ultrasonography at early stages and were followed by Amiel-Tison Neurological Assessment (ATNA) throughout the first year of life.

Results: Mean GFR was significantly lower in asphyxiated than in non-asphyxiated group ($22,08 \pm 6,66$ ml/min/1,73m² vs. $35,42 \pm 2,26$ ml/min/1,73m²; $P < 0,001$) and serum values of creatinine, cystatin C and β 2M were significantly higher (1,13 vs. 0,66 mg/dl; 3,92 vs. 1,52 mg/l; 1,53 vs. 0,99mg/l ; $P < 0,001$). In asphyxiated group ATNA results throughout the first year of life significantly correlated with renal function ($P < 0,01$). A correlation of ATNA with Apgar score at 5

minutes, Sarnat and Sarnat staging of hypoxic ischemic encephalopathy and brain and renal ultrasonography has also been significant ($P<0,01$).

Conclusions: Our study showed a significant correlation between early impairment of renal function due to neonatal asphyxia with neurological outcome at the end of the first year of life. We can conclude that measuring of renal function parameters at early stages after perinatal asphyxia can, complementary to other methods, be useful in prediction of neurological outcome after perinatal asphyxia.

10. POPIS TABLICA I SLIKA

10.1. Popis tablica:

| | |
|---|----|
| Tablica 1. Efekti asfiksije na pojedine organske sustave | 4 |
| Tablica 2. Kliničke karakteristike teške HIE u prvih 12 sati života | 13 |
| Tablica 3. Kliničke karakteristike teške HIE u prvih 12-24 sata života | 14 |
| Tablica 4. Kliničke karakteristike teške HIE u prvih 24-72 sata života | 14 |
| Tablica 5. Kliničke karakteristike teške HIE nakon trećeg dana života | 14 |
| Tablica 6. Ocjena težine HIE u terminske novorođenčadi prema <i>Sarnatu</i> i <i>Sarnatu</i> | 15 |
| Tablica 7. Metode neurološke procjene novorođenčadi..... | 26 |
| Tablica 8. Ocjena težine HIE po <i>Sarnatu</i> i <i>Sarnatu</i> u asfiktichnoj skupini novorođenčadi | 38 |
| Tablica 9. Srednje vrijednosti parametara bubrežne funkcije u asfiktichnoj i neafiktichnoj skupini u trećem danu života..... | 39 |
| Tablica 10. Uspoređivanje asfiktichne i neafiktichne skupine novorođenčadi prema srednjim vrijednostima serumskog kreatinina, β 2M i cistatina C u trećem danu života (<i>Mann-Whitney U - test</i>) | 40 |
| Tablica 11. Uspoređivanje asfiktichne i neafiktichne skupine novorođenčadi prema srednjoj vrijednosti GFR u trećem danu života (<i>T-test</i>)..... | 40 |
| Tablica 12. Korelacije između Apgar ocjene u 5. minuti i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini novorođenčadi (<i>Pearsonov r</i>)..... | 41 |

| | |
|--|----|
| Tablica 13. Korelacije između ocjene težine HIE po <i>Sarnatu</i> i <i>Sarnatu</i> i vrijednosti parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini novorođenčadi (<i>Spearmanov ρ</i>) | 42 |
| Tabela 14. Rezultati USG bubrega u asfiktichnoj skupini novorođenčadi u trećem danu života | 42 |
| Tablica 15. Rezultati USG mozga tijekom prvog mjeseca života u asfiktichnoj skupini novorođenčadi | 43 |
| Tablica 16. Korelacija između USG nalaza bubrega/mozga i parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini novorođenčadi (<i>Pearsonov r</i>) | 44 |
| Tablica 17. Korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine i parametara bubrežne funkcije u trećem danu života u asfiktichnoj skupini novorođenčadi (<i>Pearsonov r</i>) | 46 |
| Tablica 18. Uspoređivanje znakovitosti razlika u koeficijentima korelacije između rezultata ATNA testa i pojedinih parametara bubrežne funkcije | 46 |
| Tablica 19. Korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine života i Apgar ocjene u 5. minuti, težine HIE te USG bubrega/mozga u asfiktichnoj skupini novorođenčadi | 48 |
| Tablica 20. Uspoređivanja koeficijenata korelacije između rezultata ATNA testa na kraju prve godine života i Apgar ocjene u 5. minuti, težine HIE te USG bubrega/mozga u asfiktichnoj skupini novorođenčadi..... | 49 |
| Tablica 21. Vrijednosti parametara bubrežne funkcije u asfiktichnoj skupini novorođenčadi u dobi od 6. mjeseci života | 50 |

10.1. Popis slika

| | |
|--|----|
| Slika 1. Oblici moždanog oštećenja kod blage do umjerene PA. | 10 |
| Slika 2. Longitudinalni presjek neonatalnog bubrega. | 19 |
| Slika 3. Apgar ocjene u 5. minuti života u asfiktichnoj skupini novorođenčadi | 37 |
| Slika 4. Apgar ocjene u 5. minuti života u neasfiktichnoj skupini novorođenčadi | 38 |
| Slika 5. Rezultati neurološke procjene ATNA testom na kraju prve godine života u asfiktichnoj skupini novorođenčadi | 45 |

11. LITERATURA

1. Hansen AR, Soul JS. Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. U: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual of Neonatal Care. 5. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, str. 536-555.
2. de Haan M, Wyatt JS, Roth S, Vargha-Khadem F, Gadian D, Mishkin M. Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. Dev Sci 2006; 9: 350–8.
3. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev 2010; 86: 329–38.
4. Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. Bull World Health Organ 2005; 83: 409–17.
5. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. 3.6 million neonatal deaths—what is progressing and what is not? Semin Perinatol 2010; 34: 371–86.
6. Wall SN, Lee AC, Carlo W i sur. Reducing intrapartum-related neonatal deaths in low- and middle-income countries-what works? Semin Perinatol 2010; 34: 395–407.
7. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ 1999; 319: 1054–1059.
8. Low, J.A. Relationship of fetal asphyxia to neuropathology and deficits in children. Clinical and Investigative Medicine 1993; 16, 133–140.

9. American College of Obstetricians and Gynecologists. The Report of ACOG's Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy (2003). URL: http://www.acog.org/from_home/Misc/NeonatalEncephalopathy.cfm (11.02.2013.)
10. Strijbis EMM, Oudman I, van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1357-65.
11. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17. izd. Philadelphia: W.B.Sauders; 2004, str. 566-568.
12. Herrera-Marschitz M, Dell'Anna E, Andersson K, Lubec G. Is perinatal asphyxia a concurrent factor for the development of neuropsychiatric syndromes with clinical onset at late age stages? *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 1999; 37: 108–16.
13. Herrera-Marschitz M, Morales P, Leyton L i sur. Perinatal asphyxia:current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotox Res* 2011; 19: 603–27.
14. Peeters LL, Sheldon RE, Jones Jr MD, Makowski EL, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 637–46.
15. Jensen A, Berger R. Fetal circulatory responses to oxygen lack. *J Dev Physiol* 1991; 16: 181–207.
16. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 30: 107–34.
17. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 89: 152-155.

18. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 1991; 145(11): 1325-31.
19. Moroni F. Poly(ADP-ribose)polymerase 1 (PARP-1) and postischemic brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 96–103.
20. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 56–64.
21. Ramin SM, Gilstrap 3rd LC. Other factors/conditions associated with cerebral palsy. *Semin Perinatol* 2000; 24: 196–9.
22. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 645–54.
23. Bjorkman ST, Miller SM, Rose SE, Burke C, Colditz PB. Seizures are associated with brain injury severity in a neonatal model of hypoxia-ischemia. *Neuroscience* 2010; 166: 157–67.
24. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 645–54.
25. Maneru C, Junque C, Salgado-Pineda P i sur. Corpus callosum atrophy in adolescents with antecedents of moderate perinatal asphyxia. *Brain Inj* 2003; 17: 1003–9.
26. Maneru C, Junque C, Botet F, Tallada M, Guardia J. Neuropsychological long-term sequelae of perinatal asphyxia. *Brain Inj* 2001; 15: 1029–39.
27. Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, Gunnell D. Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1615–22.

28. Cannon TD, Yolken R, Buka S, Torrey EF. Decreased neurotrophic response to birth hypoxia in the etiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 797–802.
29. Herrera-Marschitz M, Dell'Anna E, Andersson K, Lubec G. Is perinatal asphyxia a concurrent factor for the development of neuropsychiatric syndromes with clinical onset at late age stages? *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 1999; 37: 108–16.
30. Sommer JU, Schmitt A, Heck M i sur. Differential expression of presynaptic genes in a rat model of postnatal hypoxia: relevance to schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260(2): 81–9.
31. Basovich SN. The role of hypoxia in mental development and in the treatment of mental disorders: a review. *Biosci Trends* 2010; 4: 288–96.
32. Lou HC, Lubec B, Chiappe-Gutierrez M, Hoeger H, Kitzmueller E, Lubec G. Glucose transporters, hexokinase, and phosphofructokinase in brain of rats with perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 2000; 47: 84–88.
33. Seidl R, Stockler-Ipsiroglu S, Rolinski B i sur. Energy metabolism in graded perinatal asphyxia of the rat. *Life Sci* 2000; 67: 421–435.
34. Herrera-Marschitz M, Morales P, Leyton L I sur. Perinatal asphyxia: current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotox Res* 2011; 19: 603–627.
35. Chen Y, Engidawork E, Loidl F i sur. Short- and long-term effects of perinatal asphyxia on monoamine, amino acid and glycolysis product levels measured in the basal ganglia of the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1997; 104: 19–30.
36. Dienel GA, Hertz L. Astrocytic contributions to bioenergetics of cerebral ischemia. *Glia* 2005; 50: 362–388.

37. Engidawork E, Chen Y, Dell'Anna E i sur. Effect of perinatal asphyxia on systemic and intracerebral pH and glycolysis metabolism in the rat. *Exp Neurol* 1997; 145: 390–396.
38. Lubec B, Dell'Anna E, Fang-Kircher S, Marx M, Herrera-Marschitz M, Lubec G. Decrease of brain protein kinase C, protein kinase A, and cyclin-dependent kinase correlating with pH precedes neuronal death in neonatal asphyxia. *J Investig Med* 1997; 45: 284–294.
39. Lubec B, Marx M, Herrera-Marschitz M i sur. Decrease of heart protein kinase C and cyclin-dependent kinase precedes death in perinatal asphyxia of the rat. *FASEB J* 1997; 11: 482–492.
40. Aronowski J, Grotta JC, Waxham MN. Ischemia-induced translocation of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II: potential role in neuronal damage. *J Neurochem* 1992; 58: 1743–1753.
41. Kretzschmar M, Glockner R, Klinger W. Glutathione levels in liver and brain of newborn rats: investigations of the influence of hypoxia and reoxidation on lipid peroxidation. *Physiol Bohemoslov* 1990; 39: 257–260.
42. Hasegawa T. Anti-stress effect of beta-carotene. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 691: 281–283.
43. Ikeda T, Choi BH, Yee S, Murata Y, Quilligan EJ. Oxidative stress, brain white matter damage and intrauterine asphyxia in fetal lambs. *Int J Dev Neurosci* 1999; 17: 1–14.
44. Tan S, Zhou F, Nielsen VG, Wang Z, Gladson CL, Parks DA. Increased injury following intermittent fetal hypoxia-reoxygenation is associated with increased free radical production in fetal rabbit brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 972–981.

45. Capani F, Loidl CF, Aguirre F, Piehl L, Facorro G, Hager A, et al. Changes in reactive oxygen species (ROS) production in rat brain during global perinatal asphyxia: an ESR study. *Brain Res* 2001; 914: 204–207.
46. Numagami Y, Zubrow AB, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Lipid free radical generation and brain cell membrane alteration following nitric oxide synthase inhibition during cerebral hypoxia in the newborn piglet. *J Neurochem* 1997; 69: 1542–1547.
47. Berger R, Gjedde A, Heck J, Muller E, Krieglstein J, Jensen A. Extension of the 2-deoxyglucose method to the fetus in utero: theory and normal values for the cerebral glucose consumption in fetal guinea pigs. *J Neurochem* 1994; 63: 271–279.
48. Dell’Anna E, Chen Y, Loidl F i sur. Short-term effects of perinatal asphyxia studied with Fos-immunocytochemistry and in vivo microdialysis in the rat. *Exp Neurol* 1995; 131: 279–287.
49. Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol* 2011; 10: 372–382.
50. Holopainen IE, Lauren HB. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of prenatal insults. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;
51. Siesjö BK, Katsura K, Pahlmark K, Smith M-L. The multiples causes of ischemic brain damage: a speculative synthesis. U: Krieglstein J, Oberpichler-Schwenk H, editors. *Pharmacology of cerebral ischemia*. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 1992, str. 511–525.
52. Kirino T. Delayed neuronal death. *Neuropathology* 2000; 20: 95–97.

53. Chen Z, Kontonotas D, Friedmann D i sur. Developmental status of neurons selectively vulnerable to rapidly triggered post-ischemic caspase activation. *Neurosci Lett* 2005; 376: 166–170.
54. Klawitter V, Morales P, Bustamante D, Goiny M, Herrera-Marschitz M. Plasticity of the central nervous system (CNS) following perinatal asphyxia: does nicotinamide provide neuroprotection? *Amino Acids* 2006; 31: 377–384.
55. Klawitter V, Morales P, Bustamante D, Gomez-Urquijo S, Hokfelt T, Herrera-Marschitz M. Plasticity of basal ganglia neurocircuitries following perinatal asphyxia: effect of nicotinamide. *Exp Brain Res* 2007; 180: 139–152.
56. Moroni F. Poly(ADP-ribose)polymerase 1 (PARP-1) and postischemic brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 96–103.
57. Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M i sur. Causes of oxidative stress in the pre- and perinatal period. *Biol Neonate* 2002; 81: 146–157.
58. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 227–235.
59. Dringen R, Pawlowski PG, Hirrlinger J. Peroxide detoxification by brain cells. *J Neurosci Res* 2005; 79: 157–165.
60. Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage—from pathophysiology to prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 70–79.
61. Erecinska M, Cherian S, Silver IA. Energy metabolism in mammalian brain during development. *Prog Neurobiol* 2004; 73: 397–445.
62. Northington FJ, Zelaya ME, O’Riordan DP i sur. Failure to complete apoptosis following neonatal hypoxia-ischemia manifests as “continuum” phenotype of cell

- death and occurs with multiple manifestations of mitochondrial dysfunction in rodent forebrain. *Neuroscience* 2007; 149: 822–833.
63. Hagberg H, Mallard C, Rousset CI, Xiaoyang W. Apoptotic mechanisms in the immature brain: involvement of mitochondria. *J Child Neurol* 2009; 24: 1141–1146.
 64. Ginet V, Puyal J, Clarke PG, Truttmann AC. Enhancement of autophagic flux after neonatal cerebral hypoxia-ischemia and its region-specific relationship to apoptotic mechanisms. *Am J Pathol* 2009; 175: 1962–1974.
 65. Eisenberg-Lerner A, Bialik S, Simon HU, Kimchi A. Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them. *Cell Death Differ* 2009; 16: 966–975.
 66. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, Nicotera P, Lipton SA. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7162–7166.
 67. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000; 407: 802–809.
 68. Kirino T, Tamura A, Sano K. Selective vulnerability of the hippocampus to ischemia—reversible and irreversible types of ischemic cell damage. *Prog Brain Res* 1985; 63: 39–58.
 69. Northington FJ, Ferriero DM, Graham EM, Traystman RJ, Martin LJ. Early neurodegeneration after hypoxia-ischemia in neonatal rat is necrosis while delayed neuronal death is apoptosis. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 207–219.

70. Ness JM, Harvey CA, Strasser A, Bouillet P, Klocke BJ, Roth KA. Selective involvement of BH3-only Bcl-2 family members Bim and Bad in neonatal hypoxia-ischemia. *Brain Res* 2006; 1099: 150–159.
71. Chen J, Zhu RL, Nakayama M i sur. Expression of the apoptosis-effector gene, Bax, is up-regulated in vulnerable hippocampal CA1 neurons following global ischemia. *J Neurochem* 1996; 67: 64–71.
72. Cheng Y, Black IB, DiCicco-Bloom E. Hippocampal granule neuron production and population size are regulated by levels of bFGF. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 3–12.
73. Golan H, Huleihel M. The effect of prenatal hypoxia on brain development: short- and long-term consequences demonstrated in rodent models. *Dev Sci* 2006; 9: 338–349.
74. Barkovich AJ, ur. *Pediatric neuroimaging*. 3. izd. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, str. 162–208.
75. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C i sur. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 427–438.
76. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 5. izd. Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy: Neuropathology and Pathogenesis. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, str. 349.
77. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1975; 33: 668-705.
78. Gerda van Wezel-Meijler. *Neonatal Cranial Ultrasonography*. 2. izd. Performing cranial ultrasound examinations. Berlin Heilderberg: Springer; 2012, str. 15-33.

79. Kurmanavicius J, Florio I, Wisser J, et al. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24–42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 112–120.
80. Glasier CM, Seibert JJ, Chadduck WM i sur. Brain death in infants: evaluation with Doppler US. *Radiology* 1989; 172: 377–380.
81. SeibertJJ, McCowan TC, Chadduck WM i sur. Duplex pulsed Doppler US versus intracranial pressure in the neonate: clinical and experimental studies. *Radiology* 1989; 171: 155–159.
82. Benson JE, Bishop MR, Cohen HL. Intracranial neonatal neurosonography: an update. *Ultrasound* 2002; 18(2): 89–114.
83. Blankenberg FG, Loh NN, Bracci P i sur. Sonography CT, and MR imaging: a prospective comparison of neonates with suspected intracranial ischemia and hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 213–218.
84. Barkovich AJ. The encephalopathic neonate: choosing the proper imaging technique. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1816–1820.
85. Felderhoff-Mueser U, Rutherford MA, Squier WV i sur. Relationship between MR imaging and histopathologic findings of the brain in extremely sick preterm infants. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1349–1357.
86. Huppi PS. Advances in postnatal neuroimaging: relevance to pathogenesis and treatment of brain injury. *Clin Perinatol* 2002; 29: 827–856.
87. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *British Medical Journal* 2006; 333: 733–737.
88. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A .A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259–63.

89. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984; 104: 849–54.
90. Filler G, Priem F, Lepage N i sur. β -trace protein, cystatin c, β_2 -microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002; 48: 729-736.
91. Annabelle N. Chua and Minnie M. Sarwal .Acute renal failure management in the neonate . *Neo Reviews* 2005; 6: 369-376.
92. Mercado-Deane MG, Beeson JE, John SD. US of renal insufficiency in neonate. *Radio Graphics* 2002; 22: 1429-1438.
93. Amiel-Tison C, Gosselin J. *Neurological Development from Birth to Six Years: Guide for Examination and Evaluation*. Baltimore&London: The Johns Hopkins University Press; 2001, str. 89.
94. Amiel-Tison C, Ellison P. Birth asphyxia in the fullterm newborn: early assessment and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 671-82.
95. Amiel-Tison C, Grenier A. *Neurologic Evaluation of the Newborn and the Infant*. New York, NY: Masson Publishing; 1983.
96. Amiel-Tison C. Does neurological assessment still have a place in the NICU?. *Acta Pediatr* 1996; 416: 31-38.
97. Amiel-Tison C. Clinical neuroogy in neonatal units. *Croatian Med J* 1998; 39: 136-146.
98. Amiel-Tison C. Clinical assessment of the infant nervous system. U: Levene MI, Chervenak FA, Whittle M. *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*. 4. izd. London: Churchill Livingstone; 2009, str. 128-155.
99. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assesement for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 196-212.

100. Paro PD, Neubauer D, Kodric J, Bratanic B. Amiel-Tison Neurological Assessment at term age: clinical application, correlation with other methods, and outcome at 12 to 15 months. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 19-26.
101. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997; 100(6): 1004-14.
102. Johnston MV. Selective vulnerability in the neonatal brain. *Ann Neurol* 1998; 44(2): 155-6.
103. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 5 izd. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Biochemical and Physiological Aspects. Philadelphia: Elsevier Science; 2008, str. 221-372.
104. Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, et al. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995; 72(1): 39-42.
105. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Pascual-Salcedo D i sur. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations. *Pediatrics* 1997; 100(5): 789-94.
106. Willis F, Summers J, Minutillo C, Hewitt I. Indices of renal tubular function in perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77(1): 57–60.
107. Roberts DS, Haycock GB, Dalton RN, Turner C, Tomlinson P, Stimmler L, et al. Prediction of acute renal failure after birth asphyxia. *Arch Dis Child* 1990; 65(10): 1021–1028.
108. Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS, Mufti MH. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149(2): 180-4.

109. Mohd Asraf, Nazir Ahmed, Javed Chowdhary, Riyaz U Saif. Acute renal failure: Nefrosonography findings in asphyxiated neonates. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2011; 22(6):1187-1192
110. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D I sur. Cool Cap Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomized trial. Lancet 2005; 365: 1319–27.
111. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA i sur. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med 2005; 353: 1574–84.
112. Vera Ehrenstein, Lars Pedersen, Miriam Grijota, Gunnar Lauge Nielsen, Kenneth J Rothman, Henrik Toft Sørensen. Association of Apgar score at five minutes with long-term neurologic disability and cognitive function in a prevalence study of Danish conscripts. BMC Pregnancy Childbirth 2009; 9: 14.
113. Vera Ehrenstein. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. Clin Epidemiol 2009; 1: 45–53.
114. Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study. Dev Med Child Neurol 2005; 47(5): 293–298.
115. Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, et al. Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2006; 118(5): 2084–2093.
116. Robertson CMT, Finer NN, Grace MGA. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. J Pediatr 1989; 114(5): 753–760.

117. Brockebank JT. Renal failure in the newly born. Arch Dis Child 1988; 63: 991-994.
118. Odd DE, Rasmussen F, Gunnell D, Lewis G, Whitelaw A. A cohort study of low Apgar scores and cognitive outcomes. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Ed 2008; 93: 115-120.

12. DODATAK

OSOBNİ PODACI

| | |
|------------------|-------------------|
| Ime i prezime: * | Broj: |
| Datum rođenja: | Dužina gestacije: |

* umjesto imena i prezimena, u cilju zaštite identiteta pacijenata, koristit će se redni brojevi (1-100)

| Pregled | Datum | Dob | Korigirana dob | Zabilješke |
|-------------------|-------|-----|----------------|------------|
| I - 0-3 mjeseca | | | | |
| II - 4-6 mjeseci | | | | |
| III - 7-9 mjeseci | | | | |
| IV- 10-12 mjeseci | | | | |

| | Majka | Otac |
|---------------|-------|------|
| Datum rođenja | | |
| Edukacija | | |
| Zanimanje | | |

| |
|--|
| Promjene u životu djeteta tijekom neurološkog praćenja : |
|--|

| | Rast | Opseg glave | Tjelesna dužina | Tjelesna masa | Nesrazmjer opseg glave / tjelesni rast |
|-----|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| I | Opseg glave: cm..... Tjelesna dužina: cm..... Tjelesna masa: kg..... | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | Opseg glave je konkordantan 0 Rastom uvjetovan deficit opsega glave X |
| II | Opseg glave: cm..... Tjelesna dužina: cm..... Tjelesna masa: kg..... | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | Opseg glave je konkordantan 0 Rastom uvjetovan deficit opsega glave X |
| III | Opseg glave: cm..... Tjelesna dužina: cm..... Tjelesna masa: kg..... | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | Opseg glave je konkordantan 0 Rastom uvjetovan deficit opsega glave X |
| IV | Opseg glave: cm..... Tjelesna dužina: cm..... Tjelesna masa: kg..... | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | +/-2 SD 0 > 2 SD 2 < 2 SD 2 | Opseg glave je konkordantan 0 Rastom uvjetovan deficit opsega glave X |

| Zdravstveni problemi | I | II | III | IV |
|--|---|----|-----|----|
| Poremećaj refrakcije i/ili retinopatija | | | | |
| Provodna gluhoća ili naglušost | | | | |
| Kronična plućna bolest | | | | |
| Kronični poremećaj probavnog trakta | | | | |
| Poteškoće s rastom | | | | |
| Malformacije | | | | |
| Drugi Specificiraj: _____ | | | | |

| Kraniofacijalni pregled | I | II | III | IV |
|--------------------------------|---|----|-----|----|
| Ventrikuloperitonealni šant | | | | |
| Prednja fontanela | | | | |
| otvorena | 0 | 0 | 0 | 0 |
| zatvorena | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Šavovi kostiju glave | | | | |
| rub-uz-rub | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Preklapajući | | | | |
| parijetotemporalni | 1 | 1 | 1 | 1 |
| frontalni | 1 | 1 | 1 | 1 |
| koronalni | 1 | 1 | 1 | 1 |
| sagitalni | 1 | 1 | 1 | 1 |
| okcipitalni | 1 | 1 | 1 | 1 |

| | | | | |
|------------------------|---|---|---|---|
| Oblik lubanje | | | | |
| Normalan | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Abnormalan Opis: _____ | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Oblik nepca | | | | |
| Ravno | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Visoko lučno | 1 | 1 | 1 | 1 |

| Neurosenzorni pregled | I | II | III | IV |
|------------------------|---|----|-----|----|
| Sluh | | | | |
| Normalan | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Umjereni deficit sluha | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Teški deficit sluha | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Vid | | | | |
| Fiksacija i praćenje | | | | |
| lako se postiže | 0 | 0 | 0 | 0 |
| teško se održava | 1 | 1 | 1 | 1 |
| nema odgovora | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Nistagmus | | | | |
| odsutan | 0 | 0 | 0 | 0 |
| prisutan | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Očni pokreti | | | | |
| sinkroni | 0 | 0 | 0 | 0 |
| eratični | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Strabizam | | | | |
| odsutan | 0 | 0 | 0 | 0 |
| prisutan | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Znak zalazećeg sunca | | | | |
| odsutan | 0 | 0 | 0 | 0 |
| nazočan | 2 | 2 | 2 | 2 |

| | | | | |
|------------------------|--|--|--|--|
| Dijagnostički testovi | | | | |
| Sluh (audiogram, BAEP) | | | | |
| Vid (VEP, ERG) | | | | |

| Zapažanja i intervju | I | II | III | IV |
|--|---|----|-----|----|
| Konvulzije | | | | |
| odsutne | 0 | 0 | 0 | 0 |
| febrilne konvulzije | X | X | X | X |
| fokalne i/ili konvulzije koje se lako kupiraju | 1 | 1 | 1 | 1 |
| teške, prolongirane i ponavljane konvulzije | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Budnost i pozornost | | | | |
| normalna za dob | 0 | 0 | 0 | 0 |
| umjereni deficit | 1 | 1 | 1 | 1 |
| teški deficit | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Hiperekcitabilnost | | | | |
| nema znakova | 0 | 0 | 0 | 0 |
| znaci kompatibilni s normalnim životom | 1 | 1 | 1 | 1 |
| nekontrolirana | 2 | 2 | 2 | 2 |

Pasivni mišićni tonus

Donji ekstremiteti

| | | I | | | II | | | III | | | IV | | |
|------------------------------------|-------------|-----|-------------------|-------------|-----|-------------------------------|-------------|-----|-------------------------------|------------------|-----|-------------------------------|------------------|
| | | kut | raspon | rezultat | kut | raspon | rezult | kut | raspon | rezultat | kut | raspon | rezultat |
| Aduktori | D + L | | >40 <30 *NR | 0 1 2 | | >70 <60 NR | 0 1 2 | | >100 80-90 <70 NR | 0 1 2 2 | | >110 80-100 <70 NR | 0 1 2 X |
| Asimetrija | D>L D<L | | | X X | | | X X | | | X X | | | X X |
| Poplitealni kut | D | | >80 <70 NR | 0 1 2 | | >90 <80 NR | 0 1 2 | | >110 90-100 <80 NR | 0 1 2 2 | | >110 90-100 <80 NR | 0 1 2 X |
| | L | | >80 <70 NR | 0 1 2 | | >90 <80 NR | 0 1 2 | | >110 90-100 <80 NR | 0 1 2 2 | | >110 90-100 <80 NR | 0 1 2 X |
| Dorzifleksija stopala SPORI kut | D | | | | | <80 90-100 >110 | 0 1 2 | | <80 90-100 >110 | 0 1 2 | | <80 90-100 >110 | 0 1 2 |
| | L | | | | | <80 90-100 >110 | 0 1 2 | | <80 90-100 >110 | 0 1 2 | | <80 90-100 >110 | 0 1 2 |
| Dorzifleksija stopala BRZI kut | D | | | | | Isti fazni.. tonički... | 0 1 2 | | isti fazni.. tonički... | 0 1 2 | | isti fazni.. tonički... | 0 1 2 |
| | L | | | | | isti fazni tonički | 0 1 2 | | isti fazni tonički | 0 1 2 | | isti fazni tonički | 0 1 2 |

Gornji ekstremiteti

| | | | I | II | III | IV |
|---------------------------|---|--------------------------|---|----|-----|----|
| Candlestick položaj | D | odsutan | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | L | prisutan/fiksiran | X | X | X | X |
| Šaka | D | pokreti prstima prisutni | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | zatvorena šaka | 1 | 2 | 2 | 2 |
| | | neaktivan palac | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | | | | | |
| | L | pokreti prstima prisutni | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | zatvorena ruka | 1 | 2 | 2 | 2 |
| | | neaktivan palac | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | | | | | |
| Znak šala (scarf sign) | D | položaj 1 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| | | položaj 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | položaj 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | nema otpora | 2 | 2 | 2 | X |
| | L | položaj 1 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| | | položaj 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | položaj 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | nema otpora | 2 | 2 | 2 | X |

Usporedba lijeve i desne strane tijela

Asimetrija unutar normalnog raspona

| | I | II | III | IV |
|--|---|----|-----|----|
| asimetrija odsutna ili nije kategorizirana | 0 | 0 | 0 | 0 |
| desna strana više tonička | 1 | 1 | 1 | 1 |
| lijeva strana više tonička | 1 | 1 | 1 | 1 |

Tjelesna os

| | | I | II | III | IV |
|-----------------------|-----------------------------------|---|----|-----|----|
| Dorzalna ekstenzija | odsutna ili minimalna | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | umjerena | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | opistotonus | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Ventralna fleksija | umjerena | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | odsutna ili minimalna | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | neograničena | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Komparacija kurvatura | fleksija>ekstenzija | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | fleksija<ekstenzija | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | prekomjerna fleksija i ekstenzija | 2 | 2 | 2 | 2 |

Difuzna rigidnost

| | I | II | III | IV |
|---|---|----|-----|----|
| Bez rigidnosti | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Slično otporu pri zavrtanju olovne cijevi | 2 | 2 | 2 | 2 |

Motorička aktivnost

Lice

| | I | II | III | IV |
|--|---|----|-----|----|
| Izrazi lica | | | | |
| varijabili i simetrični | 0 | 0 | 0 | 0 |
| insuficijentni | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Nekontrolirano istjecanje sline iz usta | | | | |
| odsutno | 0 | 0 | 0 | 0 |
| prisutno | X | X | X | X |
| Facijalna paraliza | | | | |
| odsutna | 0 | 0 | 0 | 0 |
| prisutna (strana lica:) | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Fascikulacije jezika | | | | |
| odsutne | 0 | 0 | 0 | 0 |
| prisutne | 2 | 2 | 2 | 2 |

Ektremiteti

| | | | |
|---|---|---|---|
| Spontani pokreti | | | |
| Koordinirani i raznoliki | 0 | 0 | 0 |
| Insuficijentni, nekoordinirani, stereotipni | 1 | 1 | 1 |
| Jedva prisutni i/ili jako nekoordinirani | 2 | 2 | 2 |
| Nevoljni pokreti | | | |
| odsutni | 0 | 0 | 0 |
| nazočna | 2 | 2 | 2 |
| opis: _____ | | | |

Distonija

| | | | |
|---------|---|---|---|
| Odsutna | 0 | 0 | 0 |
| nazočna | 2 | 2 | 2 |

Duboki tetivni i kutani refleksi

| | | I | | II | | III | | IV | |
|-------------------|------------|---|---|----|---|-----|---|----|---|
| | | D | L | D | L | D | L | D | L |
| Refleks bicepsa | normalan | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | vrlo brz | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | +klonus | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | odsutan | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Patelarni refleks | normalan | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | vrlo brz | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | +klonus | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | odsutan | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Kutani refleks | fleksija | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ekstenzija | X | X | X | X | X | X | X | X |

Primitivni refleksi

| | | I | II | III | IV |
|-----------------------------------|---------------------------------|----|----|-----|----|
| Refleks sisanja | prisutan | 0 | 0 | 0 | |
| | insuficijentan | 1 | 1 | 1 | |
| | odsutan ili potpuno neadekvatan | 2 | 2 | 2 | |
| | | | | | |
| Moro refleks | prisutan | 0 | X | 2 | |
| | odsutan | 2* | X | 0 | |
| Refleks hvatanja | prisutan | 0 | X | 2 | |
| | odsutan | 2* | X | 0 | |
| Automatski hod | prisutan | 0 | X | 2 | |
| | odsutan | 2* | X | 0 | |
| Asimetrični tonički refleks vrata | prisutan | X | X | 2 | 0 |
| | odsutan | X | X | 0 | 2 |

D/L asimetrija (označiti zahvaćenu stranu):

* ocjenu 2 treba dati samo ako su nazočni drugi znakovi depresije SŽS-a

Posturalne reakcije

| | | I | | II | | III | | IV | |
|--|-----------|---|---|----|---|-----|---|----|---|
| | | D | L | D | L | D | L | D | L |
| Reakcija bočnog naginjanja u sjedećem položaju | prisutna | | | | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | nepotpuna | | | | | X | X | 1 | 1 |
| | odsutna | | | | | X | X | 2 | 2 |
| Refleks padobrana | prisutan | | | | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | nepotpun | | | | | X | X | 1 | 1 |
| | odsutan | | | | | | | 1 | 1 |

Kvalitativni poremećaji grube motoričke snage i stečeni deformiteti

| | | I | II | III | IV |
|---|---|---|----|-----|----|
| Držanje glave izvan osi | abnormalno odsutano | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | abnormalno prisutno | X | X | X | X |
| Slaba kontrola položaja glave zbog slabosti | abnormalno odsutna | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | abnormalno prisutna | X | X | X | X |
| Položaj sjedenja | abnormalno odsutan | | | 0 | 0 |
| | pada naprijed (globalna hipotonija) | | | X | 1 |
| | pada nazad (hipertonija ekstenzornih mišića) | | | 1 | 1 |
| Položaj stajanja | adevatna reakcija pri stajanju | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | prekomjerna ekstenzija pri stajanju (opistotonus) | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Deformiteti donjih ekstremiteta | deformitet odutan | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ukrštanje nogu (škarice) | 2 | 2 | 2 | 2 |

Sumacijske tablice:

a) Definicija teškog i umjerenog neurološkog oštećenja u prvom tromjesečju

| Dio | Teško oštećenje | Umjereno oštećenje |
|---|-----------------|--------------------|
| Opseg glave | 2 | 1 |
| Socijalna interakcija (budnost i pozornost, praćenje pogledom, ekscitabilnost) | 2 | 1 |
| Pasivni mišićni tonus | 2 | 1 |
| Motorička aktivnost | 2 | 1 |
| Primitivni refleksi | 2 | 1 |

Bilješka: Teško oštećenje - ocjena 2 u najmanje četiri od ukupno pet kategorija. Umjereno oštećenje - većina ocjena 1; neke ocjene 2 su prihvatljive u ovoj kategoriji.

b) Definicija teškog i umjerenog neurološkog oštećenja u drugom tromjesečju

| Dio | Teško oštećenje | Umjereno oštećenje |
|---|-----------------|--------------------|
| Opseg glave | 2 | 1 |
| Socijalna interakcija (budnost i pozornost, praćenje pogledom, ekscitabilnost) | 2 | 1 |
| Pasivni mišićni tonus | 2 | 1 |
| Motorička aktivnost | 2 | 1 |

| | | |
|---------------------|---|---|
| Primitivni refleksi | 2 | 1 |
|---------------------|---|---|

Bilješka: Teško oštećenje - ocjena 2 u najmanje četiri od ukupno pet kategorija. Umjereno oštećenje - većina ocjena 1; neke ocjene 2 su prihvatljive u ovoj kategoriji.

c) Definicija teškog i umjerenog neurološkog oštećenja u trećem tromjesečju

| Dio | Teško oštećenje | Umjereno oštećenje |
|---|-----------------|--------------------|
| Opseg glave | 2 | 1 |
| Socijalna interakcija (budnost i pozornost, praćenje pogledom, ekscitabilnost) | 2 | 1 |
| Pasivni mišićni tonus | 2 | 1 |
| Motorička aktivnost | 2 | 1 |
| Primitivni refleksi | 2 | 1 |
| Nazočan asimetrični tonički refleks vrata | 2 | 0 |

Bilješka: Teško oštećenje - ocjena 2 u najmanje četiri od ukupno pet kategorija. Umjereno oštećenje - većina ocjena 1; neke ocjene 2 su prihvatljive u ovoj kategoriji.

d) Definicija teškog, umjerenog i blagog neurološkog oštećenja u dobi od 10.-24. mjeseci života

| Dio | Teško oštećenje | Umjereno oštećenje | Blago oštećenje |
|---|-----------------|--------------------|-----------------|
| Opseg glave | 2 | 1 ili 2 | 0 ili 1 |
| Socijalna interakcija (budnost i pozornost, praćenje pogledom, ekscitabilnost) | 2 | 1 | 0 |
| Pasivni mišićni tonus | | | |
| nebalansiranost trupa | 2 | 1 | 1 |
| refleks istezanja u ekstremitetima | 2 | 1 ili 2 | 1 |
| hipotonija ili rigiditet | 2 | 0 | 0 |
| Nevoljni pokreti | 2 | 0 | 0 |
| Refleks padobrana | 2 | 1 | 0 |
| Grube motoričke vještine | | | |
| kontrola glave | 2 | 1 | 0 |
| položaj sjedenja | 2 | 1 | 0 |
| samostalan hod | 1 | 1 | 0 ili 1 |

Bilješka: Teško oštećenje - ocjena 2 u najmanje šest od sedam kategorija. Umjereno oštećenje - ocjena 1 u najmanje pet od sedam kategorija. Blagi deficit - ocjena 1 u najmanje tri od sedam kategorija.

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1974. godine u Smederevu, Srbija. Osnovnu i srednju školu završila sam u Zenici, Bosna i Hercegovina. 2000. godine diplomirala sam na Medicinskom fakultetu u Sarajevu, Bosna i Hercegovina sa prosječnom ocjenom tijekom studija 9,43. Po završetku studija radila sam u Kantonalnoj bolnici Zenica. Akademске 2002./2003. godine upisala sam stručni poslijediplomski studij iz perinatlogije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, a po završetku prve godine upisujem razlikovnu godinu dokorskog studija koji polazim od 2003.-2005. godine. 2004. godine boravila sam na kraćoj edukaciji iz neonatologije u Francuskoj. Od 2005. godine radim na Pedijatrijskoj klinici Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. 2005. godine polažila sam specijalistički ispit iz pedijatrije, a 2008. godine subspecijalistički ispit iz neonatologije. Tijekom subspecijalizacije educirala sam se u Univerzitetском kliničkom centru Ljubljana, Slovenija. Autor i koautor sam 7 radova u međunarodno indeksiranim časopisima (2 CC), 1 poglavlja u knjizi i 14 kongresnih sažetaka. Certificirani sam instruktor naprednog pedijatrijskog održavanja života (eng. *Advanced Paediatric Life Support*, APLS). 2009. godine polažila sam ispit za stjecanje zvanja IBCLC (eng. *International Board Certified Lactation Consultant*). Govorim engleski jezik.